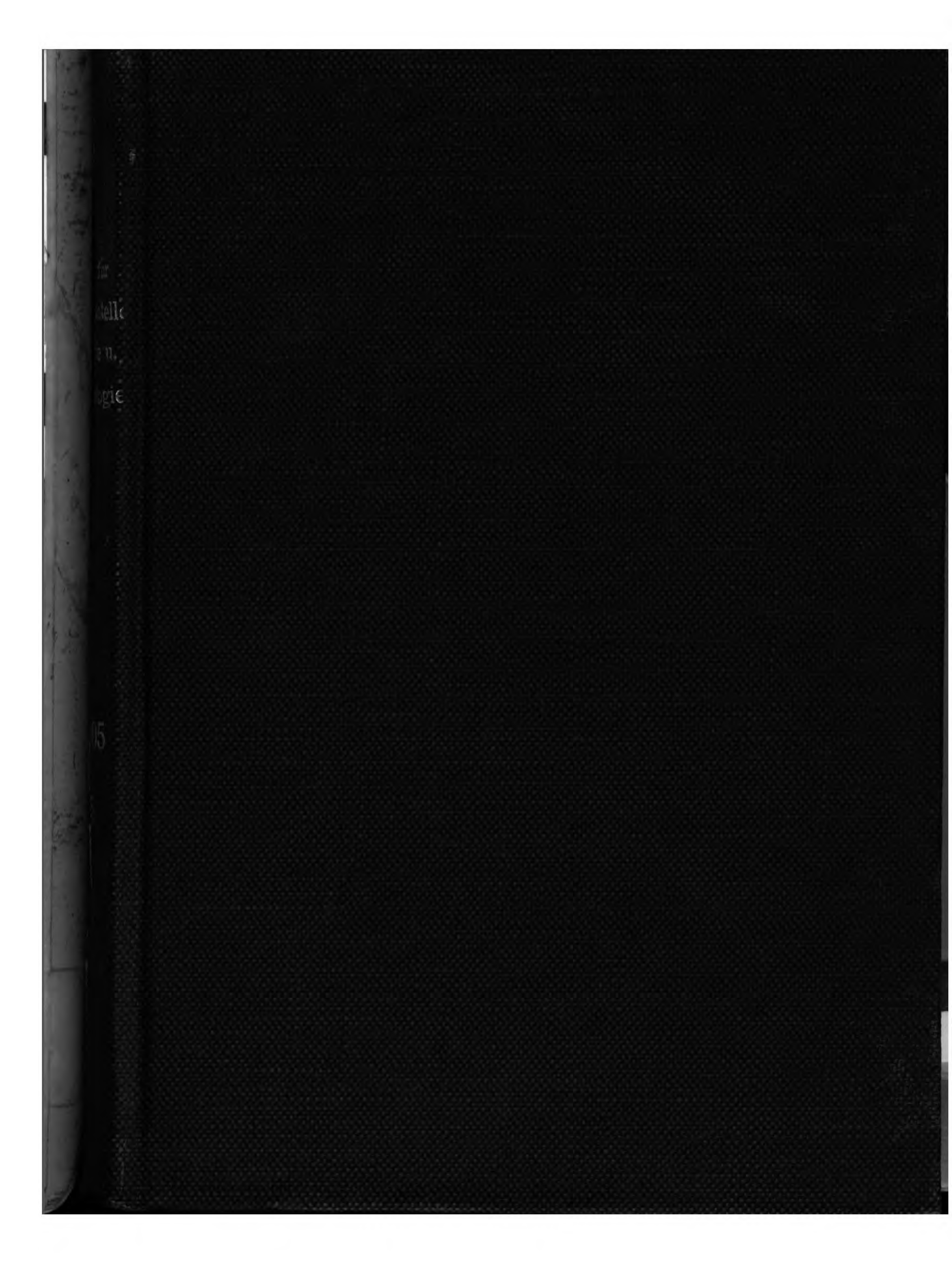
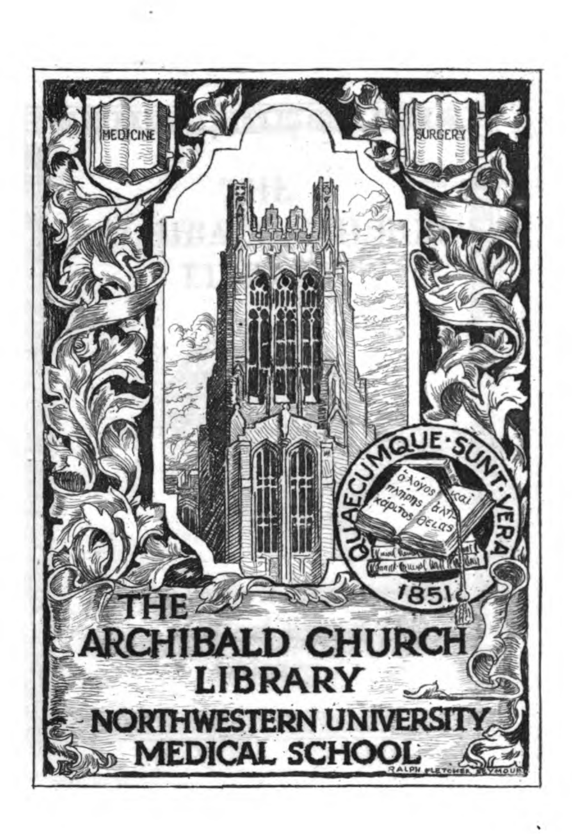





MEDICINE
SURGERY
QUAECUMQUE·SUNT·VERA
1851
THE
ARCHIBALD CHURCH
LIBRARY
NORTHWESTERN UNIVERSITY
MEDICAL SCHOOL

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. W. STRAUB IN MÜNCHEN, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. W. STRAUB**

PROF. EMER. DER INNEREN MEDIZIN IN BADEN-BADEN

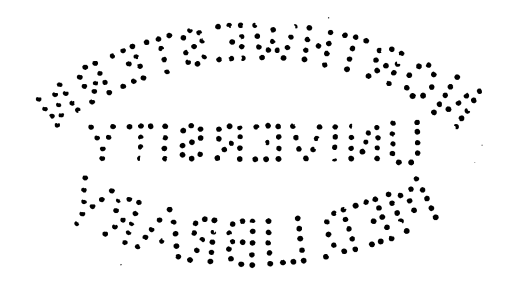
PROF. DER PHARMAKOLOGIE IN MÜNCHEN

105. Band

(Mit 16 Abbildungen und 68 Kurven)

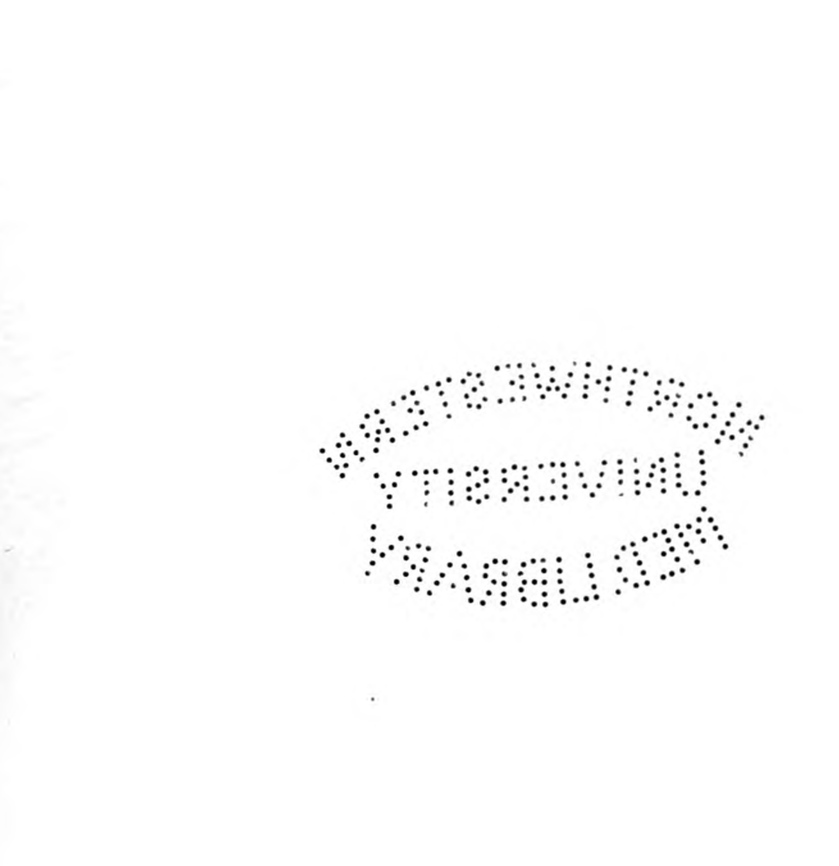


LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1925

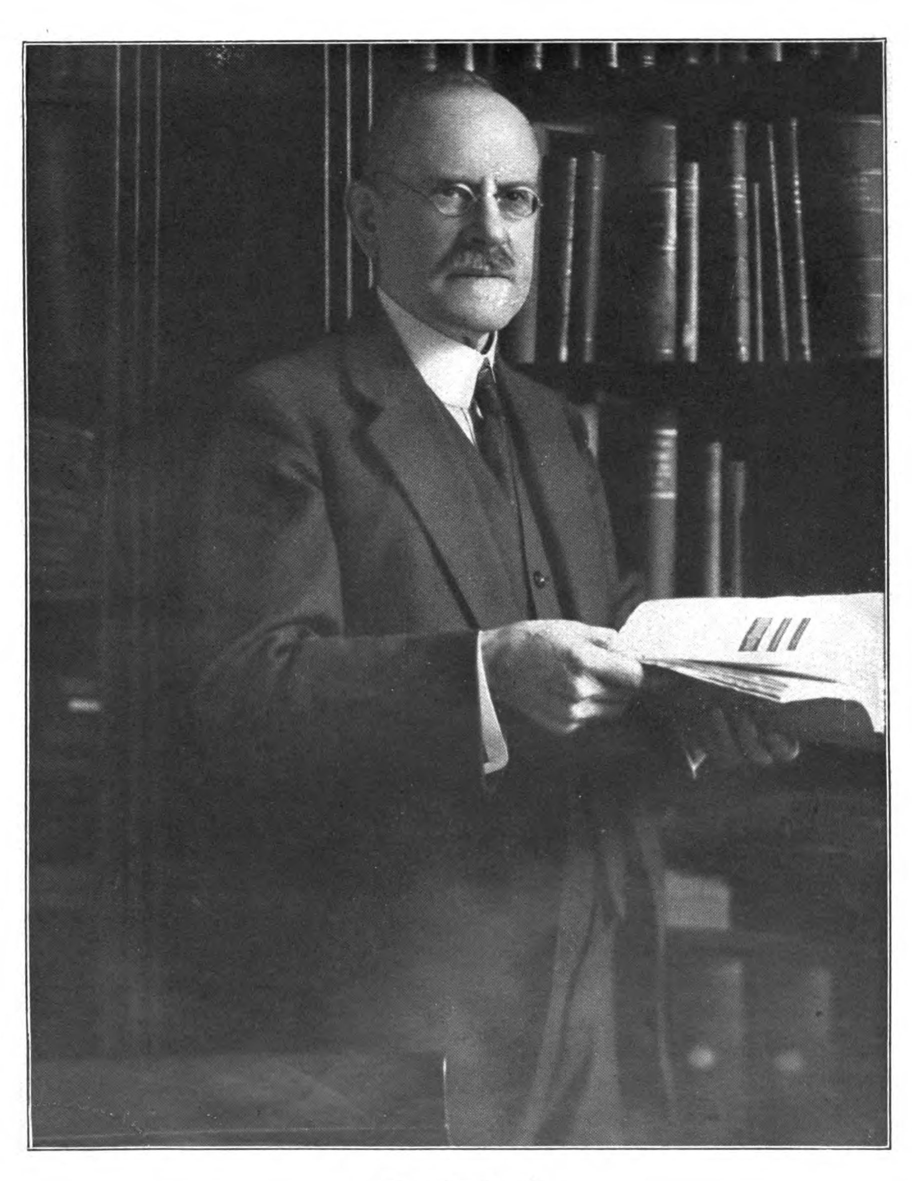


Inhalt des 105. Bandes.

Seite



Inhalt des 105. Bandes.



R. Gottlieb

Rudolf Gottlieb.

Ein Nachruf

von

Hans H. Meyer.

Am 3. November haben seine Freunde, Kollegen und Schüler in tiefer Ergriffenheit und Trauer Rudolf Gottlieb, der am 31. Oktober 1924 verschieden war, zur Ruhe bestattet. Die warmen, verehrungsvollen Worte, die an seiner Bahre von Rektor und Dekan, von Schülern und Freunden gesprochen worden, gaben ein lebendiges Zeugnis nicht nur von der großen Liebe und Verehrung, die der Entschlafene als Mensch und Freund uneingeschränkt bei allen genossen hatte, die ihm nahestanden, sondern auch von der großen und nachhaltigen Bedeutung, die er als Gelehrter, als Vertreter und Lehrer der Pharmakologie und Leiter des Institutes für unsere Wissenschaft und für die Heidelberger Universität besessen.

Ich erfülle eine schmerzliche Freundespflicht, wenn ich versuche, von Rudolf Gottliebs wissenschaftlicher und menschlicher Persönlichkeit zu seiner Würdigung für die Leser des Archivs einen Bildumriß zu zeichnen.

Rudolf Gottlieb ist am 1. September 1864 in Wien geboren, hat in Wien Schule und Universität besucht und daselbst auch seine medizinischen Studien betrieben und 1887 beendet.

Nach abgelegten Rigorosen arbeitete Gottlieb, um in der chemischen Analye methodische Sicherheit und Erfahrung zu gewinnen, längere Zeit im Laboratorium von E. Ludwig und vollendete dort auch seine erste selbständige wissenschaftliche Untersuchung »über quantitative Eisenbestimmung und über die Eisenausscheidung durch den Harn«; mit dem

bemerkenswerten Ergebnis, daß beim Menschen nach Einnehmen von Eisensalz die Eisenausscheidung im Harn unter die vorangehende physiologische Höhe sinkt, um dann erst wieder bis zu dieser Höhe, aber nicht darüber, zu steigen. Später hat Gottlieb im Marburger pharmakologischen Institut in Tierversuchen das Schicksal des parenteral zugeführten Eisens verfolgt, seine Speicherung in der Leber und seine allmähliche Ausscheidung durch den Darm festgestellt; dadurch ist u. a. das Verständnis für die unschädliche Aufnahme und Wirkung der an sich so wie Arsenik giftigen Eisensalze gewonnen worden. In der Zwischenzeit hatte Gottlieb weitere Belehrung in den Laboratorien von P. Ehrlich in Berlin und Weigert in Frankfurt gesucht, sich dann aber auf den Rat Nothnagels, der ihn zum pharmakologischen Mitarbeiter an seiner Klinik zu gewinnen plante, nach Straßburg gewandt, um unter Schmiedebergs Leitung zu arbeiten. Hier entstand seine bekannte, für das Verständnis antipyretischer Wirkungen grundsätzlich bedeutsame Untersuchung, die zu dem Ergebnis führte, daß die Mittel der »Antipyringruppe« durch zentral an der Wärmeregulation angreifende Wirkung, und damit gesteigerte Wärmeabgabe, die der »Chiningruppe« mehr durch peripher bedingte Einschränkung des Zellstoffwechsels und der Wärmebildung die Körpertemperatur herabsetzen.

Im Straßburger Pharmakologischen Institut war damals gerade auch noch als Dozent W. v. Schroeder tätig, der mit seiner bedeutenden und zugleich gewinnenden Persönlichkeit einen starken Eindruck auf den jungen Mitarbeiter machte, seinerseits aber auch bald dessen hohe wissenschaftliche Begabung und feine geistige Durchbildung schätzen lernte. Als Schroeder dann im Oktober 1890 nach Heidelberg berufen ward, um dort die neugegründete Professur der experimentellen Pharmakologie zu übernehmen, lud er Gottlieb ein, bei ihm an dem neu zu schaffenden Institut die Assistentenstelle einzunehmen. Zur technischen Vorbereitung für die willkommene Aufgabe kam Gottlieb nach Marburg und hat hier sowohl in meinem Laboratorium wie auch bei Rubner in dessen hygienischem Institut ein Jahr der Fortsetzung und abschließenden Beendigung jener schon früher erfolgreich begonnenen Untersuchungen über die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens und über die Wirkungsweise des Antipyrins und Chinins gewidmet.

Es folgte dann im Zusammenarbeiten mit W. v. Schroeder die Zeit der Ausbildung und des Reifens. Schon nach zwei Jahren ward ihm auf Schroeders Wunsch und fachmännischer Begründung die venia legendi, nach vier weiteren Jahren der Professorrang verliehen;

und als Schroeder im Januar des Jahres 1898 unerwartet und viel zu früh für die Wissenschaft wie für seine Freunde und Schüler die Augen schloß, ward Gottlieb zu seinem Nachfolger ernannt. Bei der ihm eigenen großen Bescheidenheit und fast zu ängstlichen Selbsteinschätzung trat Gottlieb nicht ohne Beklommenheit in den berühmten Kreis der sehr viel älteren Kollegen der medizinischen Fakultät und an die ihm gestellte große Aufgabe, die Überlieferung seines bedeutenden Vorgängers würdig fortzusetzen. Er hat die auf ihn gesetzten Erwartungen glänzend erfüllt und sich auch persönlich trotz seiner Jugend bald zu selbständig fester und ebenbürtiger Stellung unter seinen Fakultätsgenossen durchgerungen.

In den 25 Jahren, die Gottlieb es geführt hat, hat sich das Heidelberger Pharmakologische Institut zu einem der hervorragendsten in Deutschland entwickelt, in dem eine Reihe von nachmals rühmlich bekannten Pharmakologen ihre Ausbildung, und zahlreiche andere Forscher, Biologen und Kliniker des In- und Auslandes Anregung und Belehrung gesucht und gefunden haben.

Von den mehr als 200 Veröffentlichungen, die aus dieser Zeit stammen, ist nur ein kleiner Teil mit Gottliebs Namen gezeichnet, die anderen enthalten Arbeiten seiner Assistenten und Schüler, zumeist von ihm angeregt oder eingegeben, sämtlich aber unter seiner geistigen insbesondere auch kritischen Beteiligung zustande gekommen. Aus der Menge der bearbeiteten Probleme hebe ich einzelne hervor, deren Lösung Gottlieb besonders gefesselt und Jahre hindurch wiederholt erfolgreich beschäftigt hat.

Noch im Anschluß an die von Schroeder und seinen Mitarbeitern betriebenen Studien über die Physiologie und Pharmakologie der Nierensekretion hat Gottlieb in Gemeinschaft mit Magnus die Bedingungen und das Wesen der Diurese durch sinnreiche Versuche über das wechselnde Nierenvolum und über das Verhältnis des arteriellen zum Ureterendruck insoweit geklärt, als danach die Nierendurchblutung nicht mehr wie bis dahin als allein oder stets wesentlich entscheidendes Moment für die Größe der Diurese betrachtet werden darf. Eine andere beträchtlich größere und bis in die jüngste Zeit Gottlieb beschäftigende Untersuchungsreihe betrifft die Pharmakologie und Toxikologie der Kreislauforgane. Gottlieb hat planmäßig die wohlbekannten, aber in ihrem pharmakologischen Verhalten noch unverstandenen und unerklärten Herz- und Gefäßgifte in Arbeit genommen; es wurden lähmende Gifte, das Diphtherietoxin und das Chloralhydrat, wie auch die als Herzexcitantien angesehenen und teilweise angefochtenen Mittel wie Alkohol, Kampfer,

vor allem aber die Digitalis und das Adrenalin in ihren Wirkungen auf das Froschherz und auf das überlebende, nach einer verbesserten Langendorff-Methode durchströmte Säugerherz, sowie auf die Gefäße untersucht. Dadurch wurde unsere Kenntnis darüber ganz wesentlich geklärt und vertieft; so ist der von den Ärzten seit jeher anerkannte, von Theoretikern aber vielfach im Zweifel gezogene oder ganz geleugnete Nutzen der Kampferbehandlung des kranken und elend schlagenden Herzens durch Gottliebs und seiner Schule Untersuchungen auf experimentell begründete Tatsachen sichergestellt worden. Sie entdeckten die Kraft des Kampfers, die Tätigkeit des Säugetierherzens, das unter irgend welchen Schädigungen ungenügend und unregelmäßig arbeitet, wesentlich zu verbessern, ja sogar das schon in tötliches Flimmern geratene fast regelmäßig wieder zu geordnetem Schlagen zu bringen. Hierüber hat Gottlieb schon 1901 einen beweisenden Versuch mitgeteilt, und zwar in dem ausführlichen Bericht »über Herzmittel und Vasomotorenmittel«, zu dem er für den XIX. Kongreß für innere Medizin war eingeladen worden; weitere Untersuchungen bis 1906 haben sich dem angeschlossen. Von anderen Forschern (Hering, Winterberg) wurden auf Grund abweichender Versuchsergebnisse die Angaben Gottliebs bestritten; sie sind aber neuerdings durch A. Fröhlich und seine Mitarbeiter sowohl am Froschherzen wie am Herzen von Säugetieren in einer jeden Zweifel ausschließenden Weise bekräftigt worden. In dem dem Kampfer isomeren jedoch wasserlöslichen Hexeton hat Gottlieb in allerletzter Zeit ein ganz analog, aber noch erheblich stärker wirksames und zur intravenösen Injektion geeignetes Anregungsmittel für Herz und Atmung kennen und verwenden gelehrt.

Auf dem medizinischen Kongreß in London 1913 war Gottlieb eingeladen worden, einen Bericht über den Wert der Herzmittel zu erstatten. Er hat darin unter anderem einen Teil der Ergebnisse verwertet, die er selbst, allein oder in Gemeinschaft mit seinen Mitarbeitern und Schülern, über die Wirkung der digitalisartigen Glykoside in langjährigen Versuchen gewonnen hatte. Diese Ergebnisse bilden neben den allbekannten vorangehenden Arbeiten der Schmiedebergschen Schule mit die hauptsächlichste Grundlage für die heute geltende Auffassung von der Wirkungsart der Digitalis- und Strophanthusstoffe auf den gesunden und den gestörten Blutkreislauf, sowie von ihrem Verhalten und Schicksal im tierischen Körper. Auch die Frage der biologischen Wertbestimmung der Digitalispräparate hat Gottlieb in sehr gründlicher und maßgebender Weise behandelt.

Ein ähnliches Problem, das Gottlieb und seine Mitarbeiter bearbeitet haben, nämlich die biologische Bestimmung des Adrenalingehaltes im Blut unter normalen und pathologischen Verhältnissen, führte u. a. zu der wichtigen Entdeckung von adrenalinartig wirkenden, mit dem Adrenalin aber nicht verwandten Stoffen im Blutserum, die als Zerfallsprodukte der Blutplättchen anzusprechen sind (Versuche von Gottlieb und O'Connor).

Mit der von seinem Schüler Ehrmann ausgearbeiteten »Froschbulbus-Methode« wurde nebenbei der erste entscheidende grundsätzlich sehr wichtige Beweis für die physiologische Absonderung des Adrenalins aus der Nebenniere in ihr Venenblut erbracht. Auch die Wertbestimmung des Mutterkorns hat Gottlieb aufgenommen und durch einen seiner Schüler unter Verwendung des überlebenden Tieruterus als Testobjekt ausarbeiten lassen.

Die vorerwähnte Entdeckung des adrenalinartig wirkenden Stoffes, der bei der Blutgerinnung entsteht und auf den Zerfall der Blutplättchen zurückgeführt wurde, lenkte das Interesse Gottliebs auch auf die sonstigen Zerfallstoffe und Gifte, die sich unter Umständen im Blute bilden und auch die Giftigkeit artfremden Blutes bedingen. Es fand sich, daß abgesehen von freigelösten Kalisalzen es hauptsächlich thermostabile Lipoide sind, die beim Zerfall der Erythrocytenstromata frei werden. An jene vorerwähnte Gottlieb-O'Connorsche Entdeckung knüpften sich dann auch folgerichtig die einige Jahre später aufgenommenen Versuche, die sonstigen bei dem Blutplättchenzerfall entstehenden Giftstoffe in ihren Wirkungen und Eigenschaften näher kennen zu lernen. Es sind das die von H. Freund zum Teil noch in Gemeinschaft mit Gottlieb bis in die letzte Zeit durchgeführten Studien zur »unspezifischen Reiztherapie«, »Proteinkörper« — oder mit noch weniger einschränkender Bezeichnung — »Kolloid-Therapie«, in denen erfolgreich der Versuch gemacht wird, die merkwürdigen Wirkungen aufzuklären, welche nach parenteraler Zufuhr von proteinhaltigen Stoffen im tierischen Körper zur Beobachtung kommen; sie machen sich bekanntlich als erhöhte, unter Umständen aber auch als verminderte Reizbarkeit der Organzellen mit Einschluß der Nervenzentren und -endigungen bemerkbar. Diese »Erregbarkeitsänderung« oder »Umstimmung« konnten Gottlieb und Freund teilweise wenigstens durch die Verwendung der gut meßbaren Organreaktionen gegenüber vago- und sympathotropen Giften sozusagen handgreiflich aufweisen und messend verfolgen. Dadurch ist zunächst auf einem wichtigen Teilgebiet der im übrigen noch ganz dunkeln Proteinkörpertherapie der Anfang einer Klärung gewonnen

worden. Gerade dieses Problem, die »Umstimmungstherapie«, hat soeben E. P. Pick in seiner Antrittsrede bei der Übernahme der Wiener pharmakologischen Lehrkanzel als die »nächste große Aufgabe der modernen Therapie« hingestellt: ihrer Lösung hat Gottlieb als einer der ersten rechtzeitig mit streng wissenschaftlicher Methodik vorgearbeitet.

Eine andere lange Reihe von Arbeiten behandelt das Problem der erworbenen Immunität gegenüber pflanzlichen Toxinen und bei der chronischen Morphinvergiftung. Durch genaue quantitative Bestimmung des Morphins in den Organen chronisch vergifteter, immun gewordner Ratten ward erwiesen, daß bei der Giftgewöhnung wohl eine Beschleunigung des chemischen Morphin-Abbaues im Organismus sich nachweisen läßt, daß dies aber keineswegs, wie es war behauptet worden, die Immunität zu erklären vermag, da in den immunen Tieren sich noch immer erheblich mehr unverändertes und wirksames Morphin nachweisen ließ, als zur tötlichen Vergiftung ungewöhnter Ratten ausgereicht hätte. Man muß danach einen erhöhten Widerstand der lebenswichtigen Organzellen selbst gegen den Morphin-Angriff, eine teilweise entstandene, vorerst noch nicht erklärbare Zellenunterempfindlichkeit für das Gift annehmen.

Auf die von Gottlieb angeregten ausführlichen Untersuchungen über Störungen und Beeinflussung der Wärmeregulation, die sich auf viele Jahre erstrecken, habe ich schon anfangs hingewiesen. Ich erwähne hier weiter noch Gottliebs und seiner Schüler sehr bemerkenswerte Arbeiten über die Schilddrüsen-Funktion und die Basedowsche Krankheit; über die Hypophysenwirkungen; über Entstehung, Bedeutung und Schicksal des Kreatins; endlich die vergleichend pharmakologischen Untersuchungen optisch-isomerer und stereoisomerer Verbindungen, denen u. a. die wertvolle Entdeckung des Psikains als eines örtlich wirksameren, trotzdem aber sonst viel weniger giftigen Kokain-Ersatzes zu verdanken ist.

Dies ist immerhin nur eine unvollständige Aufzählung, und noch ein gutes Dritteil der Veröffentlichungen seines Instituts, insbesondere die von Gottlieb nur mehr kritisch beeinflußten Arbeiten seiner zu selbständigen Gelehrten gewordenen Assistenten bleibe hier unbesprochen; das Angeführte genügt, um von der vielseitigen, reichen Fruchtbarkeit seiner Schule eine Vorstellung zu geben.

Die gesammelte Ernte seiner Forschungsarbeit und vielumfassenden Erfahrung hat Gottlieb in dem gemeinschaftlich mit mir verfaßten Buch »Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung« niedergelegt. Das Buch erschien 1910 bei Urban

& Schwarzenberg in erster Auflage, hat aber die Verfasser dauernd weiter beschäftigt; zu der jetzt vorbereiteten siebenten Auflage hat Gottlieb einen großen Teil der von ihm geplanten Änderungen auch noch fertiggestellt trotz der schweren körperlichen Behinderung, die als Folge des vorjährigen ersten zum Glück vorerst leichten Schlaganfalles zurückgeblieben war. Daß das Werk in den Kreisen der Ärzte und Studierenden lebhaften und verständnisvollen Anklang gefunden hat, ist zum größten Teil Gottliebs Verdienst, der befähigt war, mit ungewöhnlichem Lehrtalent die schwierigen und oft recht verwickelten Fragen der pharmakologischen Analyse in einer jedem denkenden Leser leicht verständlichen Form vorzutragen und zu beantworten. Auch in den nicht von ihm verfaßten Abschnitten hat seine Hand öfters zur besseren Verständlichkeit geholfen und manchen meiner undurchsichtig dichten Sätze geschickt auseinandergelegt und aufgehellt. Nicht mißzuverstehende Klarheit und ansprechende Form waren ihm ein Bedürfnis zunächst überall in Lehre und Darstellung einfach gegebener Tatsachen und Schlüsse; sein formvollendeter und inhaltsreicher Nachruf für Erwin Rohde sowie sein lichtvoller Vortrag (Rektoratsrede) »über Theorie und Erfahrung als Grundlage der Arzneibehandlung« sind dafür Beispiele. Noch viel dringender aber war Gottlieb dieses Bedürfnis beim Durchdenken, Auflösen und wieder Verknüpfen der ineinandergreifenden und zusammenwirkenden Lebensvorgänge im lebendigen Tierkörper. Ist das Verständnis des einheitlich und ausgleichend Mit- und Gegeneinanderarbeitens aller Einzelteile schon Voraussetzung für das Begreifen der Lebensvorgänge im gesunden Körper überhaupt, so ist solche Einsicht noch viel nötiger, wenn es gilt, die Störungen in ihrer Gesamtheit klar zu überschauen und zu beurteilen, die als allgemeine Folgen der pharmakologisch auswählenden Beeinflussung einzelner Organe im Lebensablauf des Ganzen in Erscheinung treten. Eine solche zusammenfassende und verknüpfende Betrachtung der experimentell bekannten organotropen Einzelwirkungen eines Arzneimittels oder Giftes und der bei genauerem Überschauen und Hineinsehen sich erschließenden Kompensations- und Korrelationserscheinungen im Organismus war vorher kaum versucht worden. Gottlieb hat sie mit eindringendem Scharfsinn und sorgfältig abwägender Überlegung geübt, und es ist ein bedeutsames Zeugnis für den hohen Wert dieser im besten Sinne biologischen Auffassung und Darstellung und für den damit erreichten Fortschritt, wenn Ludolf Krehl in seiner pathologischen Physiologie schreibt: »— Durch Gottliebs Auffassung der Digitaliswirkung an den Gefäßen wurde ich erst auf die ungeheure Bedeutung aufmerk-

sam, die die gegenseitige Einstellung der verschiedenen Gefäßgebiete aufeinander nicht nur für den örtlichen Kreislauf und die Blutversorgung des einzelnen Gewebes, sondern für den allgemeinen Kreislauf hat.«

Überhaupt ist es zum großen Teil Gottliebs Verdienst, daß die klinischen Gelehrten und Ärzte sich heute sehr viel mehr als früher um die Ergebnisse und Überlegungen der experimentellen Pharmakologie zu kümmern geneigt sind. Die experimentelle Pharmakologie, die in ihrem ersten Entwickeln und Erstarken zur Selbständigkeit, zur eignen Denk- und Ausdrucksweise unter Schmiedebergs zielsicherer Pflege, vorerst in bewußter Absonderung von den älteren und mächtigeren Nachbartrieben der Medizin, ganz auf innere Arbeit eingestellt war, hatte sich so naturgemäß mit ihrer neuen Sprache einigermaßen der Klinik entfremdet: es galt nun, nachdem der junge Sproß stark genug und kräftig geworden, ihn wieder auf den gemeinsamen fruchtbaren Mutterboden der Gesamtheilkunde zu versetzen und mit den Schwesterwissenschaften zu gemeinschaftlicher Arbeit neu zu verbinden. Das hat Gottlieb als zeitgemäße, wichtige Aufgabe erkannt und durch persönliche Beziehung und Gedankenaustausch mit führenden Ärzten und Klinikern, durch regelmäßige Beteiligung an ihren großen wissenschaftlichen Zusammenkünften und Verhandlungen in hohem Maße gefördert.

Ordnung und Klarheit, Sauberkeit, guter Geschmack und empfindliche Zartheit im Denken, Fühlen und Handeln bestimmten auch Gottliebs äußere Erscheinung und Haltung; übrigens auch seine sehr kennzeichnende zierlich-saubere, fast immer gleichmäßige, alle scharfen Ecken wie alle Schnörkel meidende Handschrift. Sein sonst ganz schlichter Styl zeigte doch, wo es dem Gedanken- oder Gefühlsausdrucke angemessen sein mochte, ungewollt anmutige oder auch leidenschaftliche und stark mitbewegende Wendungen.

Gottlieb gab sich Bekannten und selbst Fremden lebhaft entgegenkommend und verbindlich, war auch in der Regel gern bereit, auf ihre Sonderinteressen einzugehen. Er schätzte sehr eine heitere und feingebildete Geselligkeit, und das gastfreie Haus an der Bergstraße in Heidelberg, in dem seine Gattin, die Tochter W. Kühnes, ebenso gewandt wie liebenswürdig die Wirtin machte, war der gern besuchte Mittelpunkt eines feinsinnigen Kreises von Freunden, meist aus der Gelehrten- und Künstlergesellschaft. Im Umgang mit den Berufsgenossen war Gottlieb mitteilsam, gefällig und hilfsbereit, bei Meinungsverschiedenheiten gelegentlich wohl hitzig, aber nicht unduldsam und allem hartnäckigen Streit und Zank abgeneigt: im

kleinen und großen eine friedliebende, auch Kränkungen nicht nachtragende, feine, gütige, bescheidene und durch und durch vornehme Natur.

Uns, den ihm Nächststehenden, war Rudolf Gotlieb ein warmherzig teilnehmender, freimütig vertrauender und treuer Freund; mir selbst daneben der schier unentbehrliche und unermüdliche Mitarbeiter. Treu und unermüdlich bis zum Ende.

1. Arbeiten von R. Gottlieb.

Über die Wirkungsweise temperaturherabsetzender Arzneimittel. Dieses Archiv 1890, Bd. 26. — Kalorimetrische Untersuchungen über die Wirkungsweise des Chinins und Antipyrins. Ebenda 1891, Bd. 28. — Über die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1891, Bd. 15. — Studien über die Wirkung des Pikrotoxins. Dieses Archiv 1892, Bd. 30. — Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Pankreassekretion. Ebenda 1893, Bd. 33. — Physiologisches Verhalten der Jodoniumbasen. Ber. d. Dtsch. Chem. Ges., Berlin 1894, Bd. 27. — Bondzynski und Gottlieb, Über Methylxanthin, ein Stoffwechselprodukt des Theobromins und Coffeins. Dieses Archiv 1895, Bd. 36. — Dieselben, Über Xanthinkörper im Harn des Leukämikers. Ebenda. — Über die Wirkungen des Tropins und der Tropeine. Ebenda 1896, Bd. 37. — Über die Konstitution des nach Coffein und Theobromin im Harn auftretenden Methylxanthins. Ebenda. — Über die Wirkung der Nebennierenextrakte auf Herz und Blutdruck. Ebenda 1896, Bd. 38. — Bondzynski und Gottlieb, Über einen bisher unbekannten normalen Harnbestandteil, die Oxyproteinsäure. Zentralbl. f. d. med. Wissenschaft 1897, Bd. 33. — Über die quantitative Bestimmung des Harnstoffes in den Geweben und den Harnstoffgehalt der Leber. Dieses Archiv 1899, Bd. 42. — Über die Wirkung des Nebennierenextraktes auf Herz und Gefäße. Ebenda 1899, Bd. 43. — Gottlieb und Magnus, Über Diurese IV. Ebenda 1901, Bd. 45. — Dieselben, Über Diurese V. Ebenda. — Dieselben, Über die Gefäßwirkung der Körper der Digitalisgruppe. Ebenda 1901, Bd. 47. — Über Herzmittel und Vasomotorenmittel. Verhandlungen des Kongresses für Innere Medizin. 1901, Bd. 48. — Gottlieb und Magnus, Über den Einfluß der Digitaliskörper auf die Hirnzirkulation. Dieses Archiv 1902, Bd. 48. — Ein Vergleich der neuen ärztlichen Prüfungsordnung in Deutschland und Österreich. Münch. med. Wochenschr. 1902, Nr. 9. — Theorie der Narkose. Ergebnisse der Physiologie 1902, Bd. 1. — Gottlieb und Magnus, Digitalis und Herzarbeit am überlebenden Warmblüterherzen. Dieses Archiv 1903, Bd. 51. — Über Herz- und Gefäßwirkung des Diphteriegiftes. Med. Klinik 1905, Nr. 25. — Zur Herzwirkung des Kampfers. Zeitschr. f. exp. Path u. Therap. 1906, Bd. 2. — Zur Theorie der Digitaliswirkung. Med. Klinik 1906, Nr. 37. — Gottlieb und Stangassinger, Über das Verhalten des Kreatins bei der Autolyse. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1907, Bd. 52. — Über die Theorie der Digitaliswirkung. Reisebericht des Kom. zur Veranstaltung ärztl. Studienreisen 1906, VI. — Gottlieb und Lefmann, Über die Giftwirkung artfremden Blutes. Med. Klinik 1907, Nr. 15. — Über die physiologische Wertbestimmung von Arzneimitteln. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 24. — Gottlieb und Stangassinger, Über die Bildung und Zersetzung des Kreatins bei der Durchblutung überlebender

Organe. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1908, Bd. 55. — Gottlieb und v. d. Eeckhout, Ein Beitrag zum Vergleiche der Opium- und Morphinwirkung. Dieses Archiv Supplement 1908. — Pharmakologie und experimentelle Therapie. Therap. Monatshefte 1909, Januar. — Gottlieb und Steppuhn, Ein Beitrag zur quantitativen Bestimmung des Morphins. Dieses Archiv 1910 Bd. 64. — Über einige Digitalisfragen. Therap. Monatshefte 1911, Januar. — Basedowsche Krankheit. Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte 1911. — Experimentelles zur Theorie des Morbus Basedowii. Dtsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 47. — Gottlieb und Tambach, Über Digipuratum. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 1. — Gottlieb und O'Connor, Über den Nachweis und die Bestimmung des Adrenalins im Blute. Abderhaldens Handbuch der Biochem. Arbeitsmethoden Urban und Schwarzenberg 1912. — Haben therapeutische Digitalisgaben Gefäßwirkung? Therap. Monatshefte 1912, Juli. — Theorie und Erfahrung als Grundlagen der Arzneibehandlung. Rektoratsrede 1913. — Über Digitalistherapie Med. Klinik 1913, Nr. 50. — Über die Methodik zur Wertbestimmung von Digitalispräparaten am Frosch. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 15. — Zur Theorie der Digitaliswirkung. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1914. — Erwin Rohde, Verhandlungen des nat.-histor. med. Vereins Heidelberg 1916, Nr. 13. — Gottlieb und Freund, Experimentelle Studien zur Serumtherapie des Tetanus. Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 21. — Über Gefäßwandgifte und ihre Bedeutung für die Blutverteilung. Jahreskurse für ärztliche Fortbildung 1917, August. — Über die Aufnahme von Digitalissubstanzen in die Gewebe. Dieses Archiv 1917, Bd. 82. — Oswald Schmiedeberg. Umschau 1918, Nr. 44. — Über den Vergiftungs- und Endgiftungsvorgang bei Digitalisvergiftung des Frosches, als Grundlage zur Beurteilung der Auswertungsmethoden. Dieses Archiv 1918, Bd. 83. — Freund und Gottlieb, Bedeutung von Zellzerfallsprodukten für den Ablauf pharmakologischer Reaktionen. Münch. med. Wochenschr. 1921. — Schmiedeberg Nachruf. Ebenda. — Freund und Gottlieb, Studien zur unspez. Reiztherapie. III. Über die Wirkungssteigerung autonomer Nervenendgifte als Reaktion auf die Umstimmung. Dieses Archiv 1922, Bd. 93. — Pharmakologische Untersuchungen über die Stereoisomerie der Kokaine. Ebenda 1923, Bd. 97. — Hans H. Meyer zum 70. Geburtstag. Münch. med. Wochenschr. 1923 Nr. 11. — Die Kampfergruppe. Heffters Handbuch der Pharmakologie. Springer 1923. — Über die Wirkungsverschiedenheit optischer Isomeren. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1923, Bd. 130. — Gottlieb und Schulemann, Über Hexeton, einen isomeren, in wässeriger Lösung injizierbaren Kampfer. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 51. — Über die pharmakologische Bedeutung des Psikains als Lokalanästheticnm. Ebenda. 1924, Nr. 26.

2. Arbeiten aus dem Institut von Gottlieb.

Magnus, Über die Entstehung der Hautödeme bei experim. hydrämischer Plethora. Dieses Archiv 1899, Bd. 42. — Rolly, Über die Wirkung des Diphtheriegiftes auf das Herz. Ebenda. — Müller, Beiträge zur Toxikologie des Rizins. Ebenda — Magnus, Beiträge zur Pupillarreaktion des Aal- und Froschauges. Zeitschr. f. Biol. 1899, Bd. 38. — Derselbe, Über die Veränderung der Blutzusammensetzung nach Kochsalzinfusion und ihre Beziehung zur Diurese. Dieses Archiv 1900, Bd. 44. — Ruschhaupt, Über Azetonglykosurie. Ebenda. — Magnus, Über Diurese II. Ebenda. — Derselbe, Über Diurese III. Ebenda

1901, Bd. 45. — Jacoby, Über die chemische Natur des Rizins. Ebenda 1901, Bd. 46. — Barnes, Über einige krampferregende Morphinderivate und ihren Angriffspunkt. Ebenda. — Archangelsky, Über die Verteilung des Chloralhydrates und Azetons im Organismus. Ebenda. — Magnus, Die Tätigkeit des überlebenden Säugetierherzens bei Durchströmung mit Gasen. Ebenda 1902, Bd. 47. — Jacoby, Über das erste Auftreten der Aldehyde bei Säugerembryonen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1901, Bd. 33. — Derselbe, Über die Autolyse der Lunge. Ebenda. — Derselbe, Über Rizinimmunität. Hofmeisters Beiträge 1901, Bd. 1. — Magnus, Über die Durchgängigkeit der Lunge für Ammoniak. Dieses Archiv 1902, Bd. 48. — Hausmann, Zur Kenntnis des Abrins. Hofmeisters Beiträge 1902, Bd. 2. — Jacoby, Über Rizinimmunität. Ebenda. — Loeb und Magnus, Die Form der Kammerhöhlen des systolischen und diastolischen Herzens. Dieses Archiv 1903, Bd. 50. — Soetbeer, Über einen Fall von akuter Degeneration des Leberparenchyms. Ebenda. — Jacoby, Zur Frage der spez. Wirkung der intracellulären Fermente. Hofmeisters Beiträge 1903, Bd. 3. — Fränkel, Vergleichende Untersuchnngen über die kumulative Wirkung der Digitaliskörper. Dieses Archiv 1903, Bd. 51. — Loeb, Über die Beeinflnssung des Koronarkreislaufes durch einige Gifte. Ebenda. — Engels, Die Bedeutung der Gewebe als Wasserdepots. Ebenda. — Magnus, Zur Wirkungsweise des esterspaltanden Fermentes (Lipase) der Leber. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1904, Bd. 42. — Derselbe, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren I. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1904, Bd. 102. — Jacoby, Über Crotinimmunität. Hofmeisters Beiträge 1904, Bd. 4. — Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren II. Die Beziehungen des Darmnervensystems zur automatischen Darmbewegung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1904, Bd. 102. — Derselbe, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren III. Die Erregungsleitung. Ebenda 1904, Bd. 103. — Fränkel, Über die Wirkung des Rizins auf Fischblut. Hofmeisters Beiträge 1904, Bd. 4. — Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren IV. Rhythmizität und refraktäre Periode. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1904, Bd. 103. — Derselbe, Versuche am überlebenden Dünndarm von Sängetieren V. Wirkungsweise und Angriffspunkt einiger Gifte am Katzendarm. Ebenda 1905, Bd. 108. — Kress, Wirkungsweise einiger Gifte auf den isolierten Dünndarm von Kaninchen. Ebenda 1905, Bd. 109. — Hausmann, Zur Kenntnis der chronischen Morphinvergiftung. Dieses Archiv 1905, Bd. 52. — Jacoby, Über die Empfindlichkeit und das Rezeptionsvermögen der Zellen bei normalen und immunisierten Tieren. Hofmeisters Beiträge 1905, Bd. 6. — Lust, Über einen Antikörper gegen Krotin im normalen Organismus. Ebenda. — Seligmann, Zur Kreislaufswirkung des Kampfers. Dieses Archiv 1905, Bd. 52. — Jacoby, Über die Verteilung der Salicylsäure bei normalen und infizierten Tieren. Hofmeisters Beiträge 1906, Bd. 7. — Böhme, Über die Wirkung des Kampfers auf das durch Chloralhydrat vergiftete Froschherz. Dieses Archiv 1905, Bd. 52. — Otto, Über das Verhalten von Salzlösungen im Magen. Ebenda. — Loeb, Die Wirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz. Ebenda. — Ehrmann, Über eine physiologische Wertbestimmung des Adrenalins und seinen Nachweis im Blute. Ebenda. — Ehrmann, Über die Wirkung des Adrenalins auf die Hautdrüsensekretion des Frosches. Ebenda. — Bachem, Über die Blutdruckwirkung kleiner Alkoholgaben bei intravenöser Injektion. Ebenda 1905, Bd. 54. — Rohde, Über die Einwirkung des Chloralhydrates auf die

charakteristischen Merkmale der Herzbewegung. Ebenda 1905, Bd. 53. — Laquer, Über das fettspaltende Ferment im Sekret des »kleinen Magens«. Hofmeisters Beiträge 1906, Bd. 8. — Magnus, Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren VI. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1906, Bd. 111. — Derselbe, Die stopfende Wirkung des Morphins I. Ebenda 1906, Bd. 115. — Derselbe, Über peripheren Gefäßtonus im Splanchnikusgebiet. Ebenda. — Derselbe, Die Wirkung synthetischer Gallensäuren auf die pankreatische Fettspaltung. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1906, Bd. 48. — Ehrmann, Zur Physiologie und experim. Pathologie der Adrenalinsekretion. Dieses Archiv 1906, Bd. 55. — Fränkel, Zur Digitalistherapie. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1906. — v. d. Velden, Zur Pharmokologie des Nervus depressor. Dieses Archiv 1906, Bd. 55. — Laquer, Über die Wirkung des Chinins auf Fermente mit Rücksicht auf seine Beeinflussung des Stoffwechsels. Ebenda. — Fränkel, Abhandlungen zur Digitalistherapie II. Zur Frage der Kumulation insbesondere beim Digalen. Ebenda 1907, Bd. 57. — Derselbe, Abhandlungen zur Digitalistherapie III. Bemerkungen zur internen Digitalismedikation. Ebenda. — Lefmann, Über den Komplementverbrauch bei der Hämolyse artfremden Blutes im Tierkörper. Hofmeisters Beiträge 1907, Bd. 9. — v. d. Eeckhout, Studien über die hypnotische Wirkung in der Valeriansäuregruppe. Dieses Archiv 1907, Bd. 57. — Kehrer, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Mutterkornpräparate. Arch. f. Gynäkol. 1907, Bd. 84. — Derselbe, Die Wirkung der Hydrastis- und Kotarninpräparate auf Uterus und Blutdruck. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1907, Bd. 26. — Magnus, Die stopfende Wirkung des Morphins. II. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1908, Bd. 122. — Derselbe, Der Einfluß des Sennainfuses auf die Verdauungsbewegungen. Ebenda. — Derselbe, Der Einfluß desRizinusöls auf die Verdauungsbewegungen. Ebenda. — Derselbe, Versuche am überl. Dünndarm von Säugetieren. VII. Zur Wirkung kleinster Atropinmengen auf den Darm. Ebenda 1908, Bd. 123. — Derselbe, Kann man den Angriffspunkt eines Giftes durch antagonistische Giftversuche bestimmen. Ebenda. — Stangassinger, Über das Verhalten des Kreatins bei der Autolyse. II. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908, Bd. 55. — Rothmann, Über das Verhalten des Kreatins bei der Autolyse. III. Ebenda 1908, Bd. 57. — Lefmann, Zur Kenntnis der Giftsubstanzen artfremden Blutes. Hofmeisters Beiträge 1908, Bd. 11. — Kehrer, Der überlebende Uterus als Testobjekt für die Wertigkeit der Mutterkornpräparate. Dieses Archiv 1908, Bd. 58. — Rübsamen, Experimentelle Untersuchungen über die Gewöhnung an Morphin. Ebenda 1908, Bd. 59. — Igersheimer und Rothmann: Über das Verhalten des Atoxyls im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909, Bd. 59. — Werschinin, Zur Kenntnis der diastolischen Herzwirkung der Digitalingruppe. Dieses Archiv 1909, Bd. 60. — Schönborn, Zur Wirkung der Thyreoideastoffe. Ebenda. — Fränkel, Über den Gehalt des Blutes an Adrenalin bei chronischer Nephritis und Morbus Basedowii. Ebenda. — Rohde, Stoffwechseluntersuchungen am überlebenden Warmblüterherzen. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 68. — Werschinin, Über die systolische und diastolische Herzwirkung des g-Strophanthins. Dieses Archiv 1910, Bd. 63. — Kasztan, Beiträge zur Kenntnis der Gefäßwirkung des Strophanthins. Ebenda. — Hausmann, Zur Kenntnis der chronischen Morphinvergiftung. Ebenda. — Madelung, Über Mischnarkose und kombinierte Narkose. Ebenda. — Takemura, Über Jodspeicherung im Gewebe von Tumoren. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1911, Bd. 72. — Fahrenkamp, Über die verschiedene Beeinflussung der Gefäßgebiete durch

Digitoxin, nach Versuchen an überl. Organen. Dieses Archiv 1911, Bd. 65. — Werschinin, Über die Herzwirkung der Bariumionen. Ebenda 1911, Bd. 66. — Ogawa, Beiträge zur Gefäßwirkung des Adrenalins. Ebenda 1911, Bd. 67. — Steppuhn und Schellbach, Über die Ameisensäure als Zwischenprodukt der tierischen Zuckerspaltung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912, Bd. 80. — Ogawa, Über die Resorption wirksamer Bestandteile aus Digitalisblättern und Digitalispräparaten. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1912, Bd. 108. — O'Connor, Über den Adrenalingehalt des Blutes. Dieses Archiv 1912, Bd. 67. — Kepinow, Über den Synergismus von Hypophysenextrakt und Adrenalin. Ebenda. — O'Connor, Über die Abhängigkeit der Adrenalinsekretion vom Splanchnikus. Ebenda 1912, Bd. 68. — Rohde, Über den Einfluß der mechanischen Bedingungen auf die Tätigkeit und den Sauerstoffverbrauch der Warmblüterherzen. Ebenda. — Moog, Beiträge zur Gefäß- und Herzwirkung des g-Strophanthins und des Extr. digitalis depuratum am Frosch. Inaug.-Diss. 1912. — Rohde und Ogawa, Gaswechsel und Tätigkeit des Herzens unter dem Einfluß von Giften und Nervenreizung. Dieses Archiv 1912, Bd. 69. — Inouye, Über die Entstehung des Kreatins im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912, Bd. 81. — Rohde, Methode zur Bestimmung des Blutdrucks. Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. Urban und Schwarzenberg 1912. — Derselbe, Einfacher Apparat zur Erzielung eines gleichmäßigen intravenösen Einlaufs. Zeitschr. f. biolog. Technik und Methodik, Bd. 3. — Rohde und Ellinger, Funktion der Nierennerven. Zentralbl. f. Physiol. 1913, Bd. 27. — Rohde und Nakasaki, Über die Beziehungen zwischen Tätigkeit, Gaswechsel und Stoffverbrauch des überlebenden Warmblüterherzens. Ebenda. — Joseph, Untersuchungen über Herz- und Gefäßwirkungen kleiner Digitalisgaben bei intravenöser Injektion. Dieses Archiv 1913, Bd. 73. — Rohde und Usui, Beiträge zur Dynamik des Froschherzens. Zeitschr. f. Biol. 1914, Bd. 64. — Ellinger, Über die Verteilung injizierten Cholins im Tierkörper. Münch. med. Wochenschr. 1914, Bd. 49. — v. Issekutz, Über Aufnahme und Speicherung der Digitalissubstanzen im Herzen. Dieses Archiv 1915, Bd. 78. — Bodenheimer, Über die Beziehungen zwischen Sauerstoffverbrauch und Tätigkeit des Froschherzens. Ebenda 1916, Bd. 80. — Fischer, Untersuchungen über die Wirkung kleinster Gaben von Äthylalkohol auf das isolierte Herz. Ebenda. — v. Oettingen, Beiträge zur Kenntnis der Wirkungsweise des Arsenwasserstoffs. Ebenda 1917, Bd. 80. — Oeser, Ein Beitrag zur Theorie der Purinkörperdiurese. Inaug.-Diss. 1917. — v. Oettingen, Über das Verhalten des Atropins im Organismus des Frosches. Dieses Archiv 1918, Bd. 83. — Paranjpé, Vergleichende Versuche über die Resorptionsgeschwindigkeit von Digitalispräparaten aus den Lymphsäcken des Frosches. Ebenda 1919, Bd. 85. — Schmidt, Ein Beitrag zur Untersuchung zentraler und peripherer Gefäßwirkungen am Frosche. Ebenda. — Rohde und Ellinger, Pyridin, Chinolin, Chinin, Chininderivate. Heffters Handbuch der Pharmakologie 1920. — Hildebrandt, Über einen Antagonismus zwischen Atropin und Adrenalin am Gefäßpräparat des Frosches. Dieses Archiv 1920, Bd. 86. — Freund, Über die pharmakologischen Wirkungen defibrinierten Blutes. Ebenda. — Diehl, Über die Störung der Wärmeregulation durch kollapsmachende Gifte. Ebenda 1920, Bd. 87. — Schönleber, Über den Einfluß der Digitaliskörper auf Bildung und Fortleitung der Kontraktionswelle im Froschherzen. Ebenda. — Freund, Über die Entstehung von Giften im Blute. Med. Klinik 1920. — Derselbe, Über die pharmakologischen Wirkungen des defi-

[illegible] Blutes. Dieses Archiv 1920, Bd. 88. — Hildebrandt, Über die Beziehungen zwischen Hyperglykämie und Glykosurie beim experimentellen Adrenalindiabetes. Ebenda. — Freund, Wärmeregulation und Eiweißumsatz. Ebenda. — Ellinger, Über den Mechanismus der Methämoglobinbildung durch Acetanilid und seine Abkömmlinge. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1920, Bd. 111. — Kirste, Über den Synergismus von Atropin und Blutserum am muskarinvergifteten Froschherzen. Dieses Archiv 1921, Bd. 89. — Schmidt, Über die Bestandteile der Ringerschen Lösung auf die Gefäßerregbarkeit überlebender Organe. Ebenda. — Ellinger, Ein Apparat zur Aufzeichnung der Tropfenzahl und der in der Zeiteinheit zufließenden Flüssigkeitsmenge. Zeitschr. f. Biol. 1920, Bd. 73. — Hildebrandt, Der Einfluß der Vagusdurchschneidung auf die Zuckerausscheidung in der Niere. Dieses Archiv 1921, Bd. 90. — Ellinger, Der Einfluß der Nervendurchschneidung auf die Wasser- und Salzausscheidung durch die Niere. Ebenda. — Hildebrandt, Über die chemische Wärmeregulation schilddrüsenloser Ratten. Ebenda. — Ellinger, Beeinflussung der Oxydationsgeschwindigkeit von roten Blutkörperchen durch Kalium und Radioaktivität. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1921, Bd. 116. — Derselbe, Über die Verwendung des Kollargols zur Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 34. — Freund, Studien zur unspezifischen Reiztherapie. I. Über das Vorkommen und den Nachweis physiologisch wirksamer Zellzerfallsprodukte im strömenden Blute. Dieses Archiv 1921, Bd. 91. — Dresel und Freund, Studien zur unspez. Reiztherapie. II. Über die experimentelle Steigerung der Anthrakozidie im Blute. Ebenda. — Hildebrandt, Veränderung des Stoffwechsels bei chronischer Morphinzufuhr. Ebenda 1922, Bd. 92. — Struck, Studien zur unspezifischen Reiztherapie. IV. Nachweis der atropinähnlichen Wirkung des Menschenblutes. Ebenda 1922, Bd. 93. — Ellinger, Zur Pharmakologie der Zellatmung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1922, Bd. 119. — Freund, Die Grundlagen der Bluttransfusion. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 24. — Freund und Grafe, Beeinflussung des Gesamtstoffwechsels und des Eiweißumsatzes beim Warmblüter durch operative Eingriffe am Zentralnervensystem. Dieses Archiv 1922, Bd. 93. — Freund, Über Wärmeregulation und Fieber. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde 1922, Bd. 22. — Ellinger und Landsberger, Zur Pharmakologie der Zellatmung. II. Die Rolle des Eisens bei der Zellatmung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1922, Bd. 123. — Dieselben, Zur Pharmakologie der Zellatmung. III. Die Abhängigkeit der Zellatmung von der Wasserstoffionenkonzentration. Ebenda. — Berg und Ellinger, Über die Emission von Elektronen bei Bestrahlung verschiedener Substanzen mit Röntgenstrahlen. Wissenschaftliche Veröffentlichung aus dem Siemenskonzern. II. Springer 1922. — Hildebrandt, Über die Wirkung des Thyroxins und kleinster Jodgaben auf den Stoffwechsel. Therapie d. Gegenw. 1922. — Schmidt, Über Diureseversuche an überlebenden Froschnieren. Dieses Archiv 1922, Bd. 95. — Ellinger und Rost, Über die Methämoglobinbildung durch Narkotica. Ebenda. — Berg und Ellinger, Über biologische Röntgenstrahlenwirkung. II. Die Abhängigkeit der Elektronenemission und Streustrahlung von dem chemischen Bau der bestrahlten Materie. Strahlentherapie 1922, Bd. 14. — Ellinger und Gans, Über biologische Röntgenstrahlenwirkung. I. Dieses Archiv 1922, Bd. 95. — Hildebrandt, Über die Wirkung des Thyroxins und kleinster Jodgaben auf den Stoffwechsel. Dieses Archiv 1922, Bd. 96. — Ellinger und Landsberger, Über den Mechanismus der katalytischen Komponente der Zellatmung. Zeitschr.

f. physiol. Chem. 1922, Bd. 123. — Becher und Janssen, Über Harnstoffdiurese. Dieses Archiv 1923, Bd. 98. — Tagayanagi, Über Digitaliskumulation und Digitalisspeicherung am Frosch. Ebenda 1923, Bd. 99. — Freund und Janssen, Über Muskelstoffwechsel und Wärmeregulation. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 21. — Freund und Rupp, Studien zur unspezifischen Reiztherapie. V. Über den Reststickstoffgehalt der Leber nach unspezifischer Behandlung. Dieses Archiv 1923, Bd. 99. — Freund und Laubender, Über den Eiweißabbau der Leber und seine Abhängigkeit vom Zentralnervensystem. Ebenda. — Freund und Janssen, Über den Sauerstoffverbrauch der Skelettmuskulatur und seine Abhängigkeit von der Wärmeregulation. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1923, Bd. 200. — Hildebrandt, Über den Einfluß des Thyroxins auf die Diurese. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 7. — Schemensky, Untersuchungen über die Herz- und Gefäßwirkungen kleiner Digitoxingaben bei intravenöser Injektion. Dieses Archiv 1924, Bd. 100. — Ellinger und Rapp, Das Thorium als Sensibilisierungsmittel. Strahlentherapie 1923, Bd. 15. — Ellinger, Zur Frage der biologischen Differenzierbarkeit im Liquor cerebrospinalis mittels Antikörperreaktion. Klin. Wochenschr. II., Bd. 45 und Zeitschr. f. physiol. Chem. 1923, Bd. 132. — Freund, Stoffwechsel und Temperatur, Naturwissenschaften 1924, Nr. 23. — Hildebrandt, Eine einfache Apparatur zur gleichzeitigen Registrierung der Vorhof- und Kammerkontraktionen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1924, Bd, 202. — Amakawa, Zur Pharmakologie der Kampfergruppe. Dieses Archiv 1924, Bd. 101. — Hildebrandt, Über die Herzwirkung des Sparteins. I. Ebenda. — Nishiura, Über die Wirkung von Phosphor und Arsen auf den Gasstoffwechsel. I. Versuche an normalen Ratten. Ebenda. — Hildebrandt und Nishiura, Über die Wirkung von Phospor und Arsen auf den Gasstoffwechsel. II. Versuche an schilddrüsengefütterten Ratten. Ebenda. — Biehler und Rist, Vergleichende Untersuchungen über kolorimetrische und biologische Untersuchungsmethoden von Herzmitteln. Ebenda 1924, Bd. 102. — Takayanagi, Eine Methode zur quantitativen Bestimmung des Morphins in Körperflüssigkeiten und Organen. Ebenda. — Derselbe, Über das Schicksal des Morphins im Tierkörper. I. Über die Ausscheidung des Morphins beim Warmblüter. Ebenda. — Derselbe, Über das Schicksal des Morphins im Tierkörper. II. Über die Zerstörung des Morphins im Körper gewöhnter und nicht gewöhnter Ratten. Ebenda. — Fujimaki und Hildebrandt, Über den Einfluß des Thyroxins auf die Diurese. Ebenda. — Fujimaki, Über die Beziehungen der experimentellen Hyperglykämie zum Reservealkali. Ebenda. — Bohnenkamp und Hildebrandt, Die Herzwirkung des Sparteins. II. Elektrokardiographische Untersuchungen am Meerschweinchen. Ebenda. — Nishiura, Über die Beeinflussung des Gasstoffwechsels durch Eisen. Ebenda. — Schloßmann, Über die Art des Strophanthinstillstandes des isolierten Froschherzens und seine Abhängigkeit von verschiedenen Bedingungen. Ebenda. — Ellinger, Zur Pharmakologie der Zellatmung. IV. Über den Einfluß der Temperatur auf die Spontanoxydation der Blausäure an »Brennorten« undauf die Sauerstoffverbrauchskurve von Geweben bei Cyankalivergiftung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1924, Bd. 136. — Hazama, Zur Pharmakologie der Zellatmung. V. Der Einfluß der X-Strahlen auf die Zellatmung. Ebenda 1924, Bd. 138. — Fujimaki, Über die Wirkung intravenöser Kochsalz- und Zuckerinfusionen auf die Alkalireserve des Blutes. Dieses Archiv 1924, Bd. 103. — Schloßmann, Über das Verhalten des Kreatingehaltes des Froschmuskels bei der Arbeit. I. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1924, Bd. 139.



I.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Akonitinstudien.

Von

Dr. **Adolf Hottinger** (Basel).

(Mit 6 Kurven.)

(Eingegangen am 19. IX. 1924.)

Das Akonitin ist ein zwar sehr wirksames aber therapeutisch wenig beachtetes Alkaloid. Dieser Mißkredit in der Praxis mag zum Teil von der Vielseitigkeit der Angriffspunkte des Giftes herrühren, zum Teil aber wohl auch von der Unsicherheit in der Dosierung. Die Angaben der Autoren über die tödliche Grenzdosis selbst reinen krystallisierten Akonitins an Tieren gehen so weit auseinander, daß man annehmen möchte, daß die tödliche Dosis als absoluter Wert nicht auszudrücken ist, sondern vielleicht noch die Funktion eines anderen Faktors darstellt.

Seiner Konstitution nach ist Akonitin ein doppelter Ester und zwar der Essigsäure und der Benzoesäure mit dem basischen Akonit. Durch Verseifung wird das Akonitinmolekül praktisch unwirksam. Wenn diese Verseifung auch im Organismus in nennenswerter Weise vor sich geht[1]), dann muß die tödliche (wirksame) Dosis als Funktion einer Resorptionsgeschwindigkeit sich ergeben, d. h. die tödliche Grenzdosis wird um so kleiner sein, je rascher die Resorption erfolgt und umgekehrt.

Auf Veranlassung von Prof. W. Straub habe ich diese Frage studiert[2]).

1) Daß sie zu einem sehr beträchtlichen Maße erfolgen muß konnte C. Hartung, Dieses Archiv 1912, Bd. 69, S. 187 zeigen, der am Kaninchen nach subkutaner Injektion von Akonitin etwa 2% des verwandten Akonitin im Harn auffinden konnte.

2) Die Arbeit ist Ende 1922 abgeschlossen. Äußere Umstände verzögerten bisher die Drucklegung. Straub.

Da die Resorption vom Magen aus oder auch bei parenteralen Applikation nicht zu beherrschen ist, schlug ich den Weg ein, den seinerzeit Straub mit Kretschmer[1]) zum Studium des Wirkungsmechanismus des Adrenalin und später R. I. Hatcher[2]) zur Ermittelung der tödlichen Dosis von Digitalisstoffen mit Erfolg benutzten, nämlich die sehr langsame stetige intravenöse Infusion von sehr verdünnten Lösungen des Giftes, wobei gewissermaßen ein kontinuierlicher physiologischer Resorptionsstrom in das Blut hinein exakt kopiert wird.

Versuchstiere: Katzen in leichter Äthernarkose, die Akonitinlösung (HCl-Akonitin Merck) floß aus einer Burette in die Vena jugularis ein, die Konzentration stets 0,004 g Akonitin in 1000 ccm Ringerlösung. Der Tod erfolgt dabei stets durchaus kritisch wie in den Digitalisversuchen meist als Herztod, die Atmung steht im allgemeinen erst etwas nach dem Herzen still. Alle Versuche wurden unter Registrierung des Blutdruckes angestellt.

1. Versuche über den chemischen Mechanismus der Wirkung.

Die Abhängigkeit der tödlichen Dosis von der Infusionsgeschwindigkeit der Akonitinlösung gegebener Konzentration zeigt folgende Tabelle. Es ergab sich also tatsächlich, daß die absolut benötigte tödliche Dosis ihrer Infusionsgeschwindigkeit (Resorptionszeit) umgekehrt proportional ist. Die graphische Darstellung Kurve 1 zeigt, daß diese Proportionalität ziemlich einfachen Gesetzen zu folgen scheint, denn die Kurve der Beziehung Resorptionszeit — absolute Giftmenge ist eine gerade Linie.

Katze Nr.	Gewicht in g	Absolute Giftdosis in mg	Dauer der Infusion in Minuten	Relative Giftdosis in mg Akonitin pro kg
1	3050	0,2	16	0,065
3	2150	0,2	70	0,0903
16	3020	0,28	33	0,0930
7	1600	0,34	180	0,22
4	1425	0,465	330	0,32

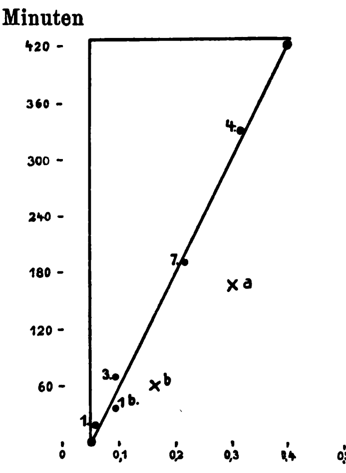
Die tödliche Herzwirkung ist also eine Zeitfunktion und die Folge eines endlich erreichten Gleichgewichts zwischen Giftkonzen-

1) Dieses Archiv 1907, Bd. 57, S. 423.

2) R. I. Hatcher und L. G. Brody, Americ. Journ. of Pharmacy 1910, Bd. 82, S. 360.

tration im Blut und im Herzen. Dieses Gleichgewicht wird offenbar dauernd durch Organismusvorgänge gestört, diese Vorgänge werden entweder Ausscheidung oder Verseifung oder beides sein.

Der Wert des Versuches der Tabelle = 0,065 g Akonitin pro Kilo Katze in 16 Minuten stellt ein Minimum dar, das durch raschere Injektion nicht mehr gedrückt werden konnte, demnach wird 0,065 mg pro Kilo Katze die absolute Dosis letalis minima für Akonitin sein, man wird annehmen dürfen, daß mindestens diese Dosis verbraucht wird, wenn bei innerlicher oder sonstiger Applikation des Giftes der Tod in etwa einer Viertelstunde eintritt, der Resorptionsstrom hat dann die Dichte von 0,004 mg Akonitin pro Kilo Tier und Minute. Das



Kurve 1. Die Linie teilt zwei Felder, das rechte Feld enthält die Bedingungen aller wirksamen, das linke aller unwirksamen Infusionen.

andere Extrem stellt Versuch 4 dar mit 0,32 mg Akonitin pro Kilo in 330 Minuten. Da der Tod aber auch unter diesen Umständen keinem anderen Verteilungsgleichgewicht entsprechen wird wie im Versuch 1, ergibt sich, daß im Versuch 4 verglichen mit 1. 0,32—0,065 = 0,255 mg Akonitin in der Zeit von 330 — 16 = 314 Minuten ausgeschieden oder zerstört worden sind. Daraus berechnet sich ein »Verluststrom« von der Dichte von 0,0008 mg Akonitin pro Kilo und Minute unter den Umständen des Versuches 4.

Nachdem so ein »Zeitgesetz« der Akonitinvergiftung ermittelt war, versuchte ich einen Einblick zu bekommen in die Zersetzung der Akonitinlösungen extra Korpus, unter Benutzung der Kurve 2 zur biologischen Wertbestimmung.

Die Lösung 0,004 g Akonitin in 1000 ccm Wasser wurde zum Teil (*a*) 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen zum anderen Teil (*b*) einmal rasch auf 100° erhitzt. Mit beiden Lösungen wurde ein Infusionsversuch vorgenommen.

Es ergab sich nun, daß die Punkte des Todes der Versuchstiere (Punkte *a* und *b* in Kurve 1) in beiden Fällen nicht mehr auf der Normallinie lagen, sondern nach rechts verschoben waren. In dem einen Falle der gealterten Lösung (*a*) trat der Tod nach der 170. Minute ein, nach einem Verbrauch von 0,3 mg Akonitin pro Kilo Körpergewicht, im anderen Falle, in dem zufällig die Infusion mit großer Geschwindigkeit erfolgte, in der 60. Minute unter Verbrauch von 0,16 mg pro Kilo Tier. Daraus läßt sich berechnen, daß im ersten Fall durch Altern die Lösung etwa 30%, im anderen Falle durch Mißbehandlung etwa 42% an Wirkungswert oder auch intaktem Akonitin eingebüßt hat.

Die stetige Infusionsmethode müßte auch zu einer pharmakologischen Wertbestimmung akonitinhaltiger Galenika benützt werden können unter Zugrundelegung der Wirkungswertskurve als Zeitfunktion. Man würde nur dafür sorgen müssen, daß eine geeignete Apparatur die Infusion mit konstanter invariabler Geschwindigkeit betätigt; bei meiner durch die Benützung des hydraulischen Druckes der Wasserhöhe in Büretten noch primitiven Anordnung mußte ich auf die Bearbeitung dieses Problems vorerst verzichten.

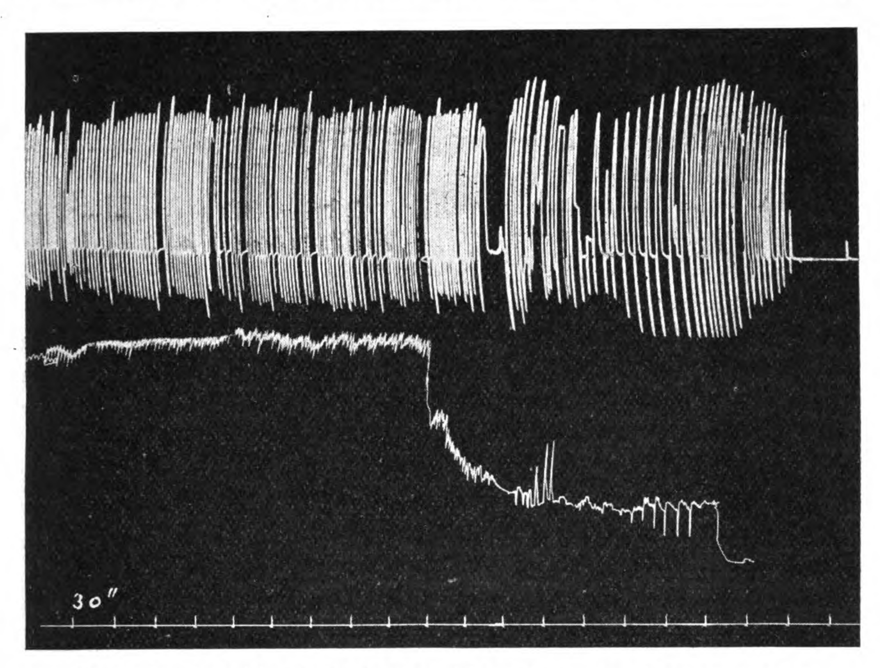
2. Beobachtungen über die Herzwirkung.

Die gewählte Versuchsanordnung, bei der mit der wahren tödlichen Grenzdosis operiert wird, erlaubt eine Diskussion der immer noch offenen Frage (Böhm[1]), ob die Todesursache in der Akonitinvergiftung Herz- oder Atemlähmung ist. Bei gleichzeitiger Registrierung von Herz (Blutdruck) und Atmung konnten wir stets konstatieren, daß beide Funktionen gleichzeitig im Laufe der Vergiftung geschädigt wurden, und zwar offenbar mit gleicher Geschwindigkeit. In vielleicht $^2/_3$ der Versuche trat der Tod wie in Kurve 2 bei zwar stark verlangsamter, aber immer noch ausreichender Atmung als Herztod ein, beim Rest unter der Erscheinung einer sehr stark geschädigten und kaum mehr ausreichenden Atmung (Kurve 3) aber noch mit hohem Blutdruck und gut funktionierendem Kreislauf. In dem einen wie dem anderen Falle trat der Tod aber bei gleicher Infusionsgeschwindigkeit auch im gleichen Zeitpunkt ein.

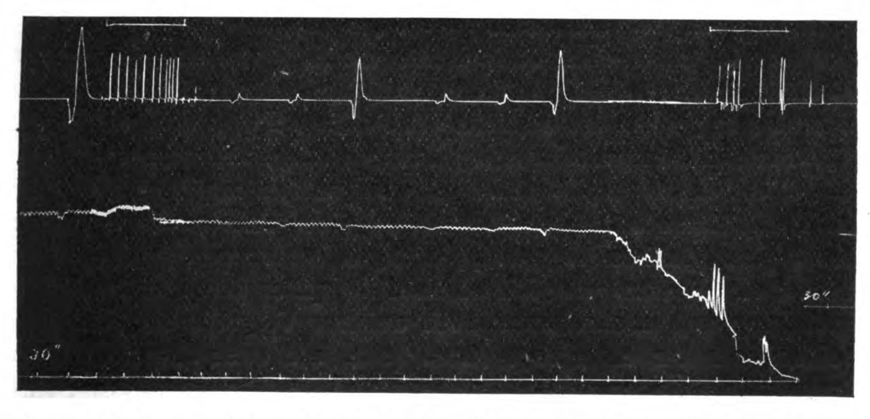
---

1) Handbuch der experimentellen Pharmakologie Bd. 2, S. 285.

Man wird also annehmen müssen, daß Akonitin im Organismus gleichzeitig an die zwei lebenswichtigen Organe des Kreislaufes und der



Kurve 2. Akonitintod durch Herzwirkung bei ausreichender Atmung.



Kurve 3. Akonitintod bei ausreichendem Kreislauf und ungenügender Atmung (Pulse durch beginnende Gerinnung im Manometer entstellt).

Atmung sich verteilt. Wo die terminale Sättigung dann zuerst erreicht wird, hängt von Zufälligkeiten ab, die außerhalb des Experimentes liegen.

Die im Verlauf der nach der gewählten Methode stetig zunehmender Vergiftung auftretenden Pulsformen stimmen gut überein mit den Resultaten der kardiographischen Analyse, die Cushny[1]) von der Akonitinwirkung am Hundeherzen gegeben hat.

Da die Untersuchung Cushnys mit der unstetigen Vergiftung durch einmalige Injektion unter sehr eingreifenden Operationen (Öffnung von Thorax und Herzbeutel, Verletzung mehrerer Punkte des Herzens, künstliche Atmung) angestellt werden mußten, schien es wünschenswert, sie am völlig intakten Tier durch Kardiographie zu wiederholen.

Meine Versuchstiere (Katzen) lagen in Paraldehydnarkose ungefesselt, der Blutdruck wurde von der Carotis aus mit Gummimanometer verzeichnet, Nadelelektroden nach dem Vorgang von W. Straub in Verney, wurden in die Haut des linken Armes und rechten Beines eingestochen, wodurch charakteristische Elektrokardiogramme mit Vorhof und Ventrikelzacken erhalten wurden.

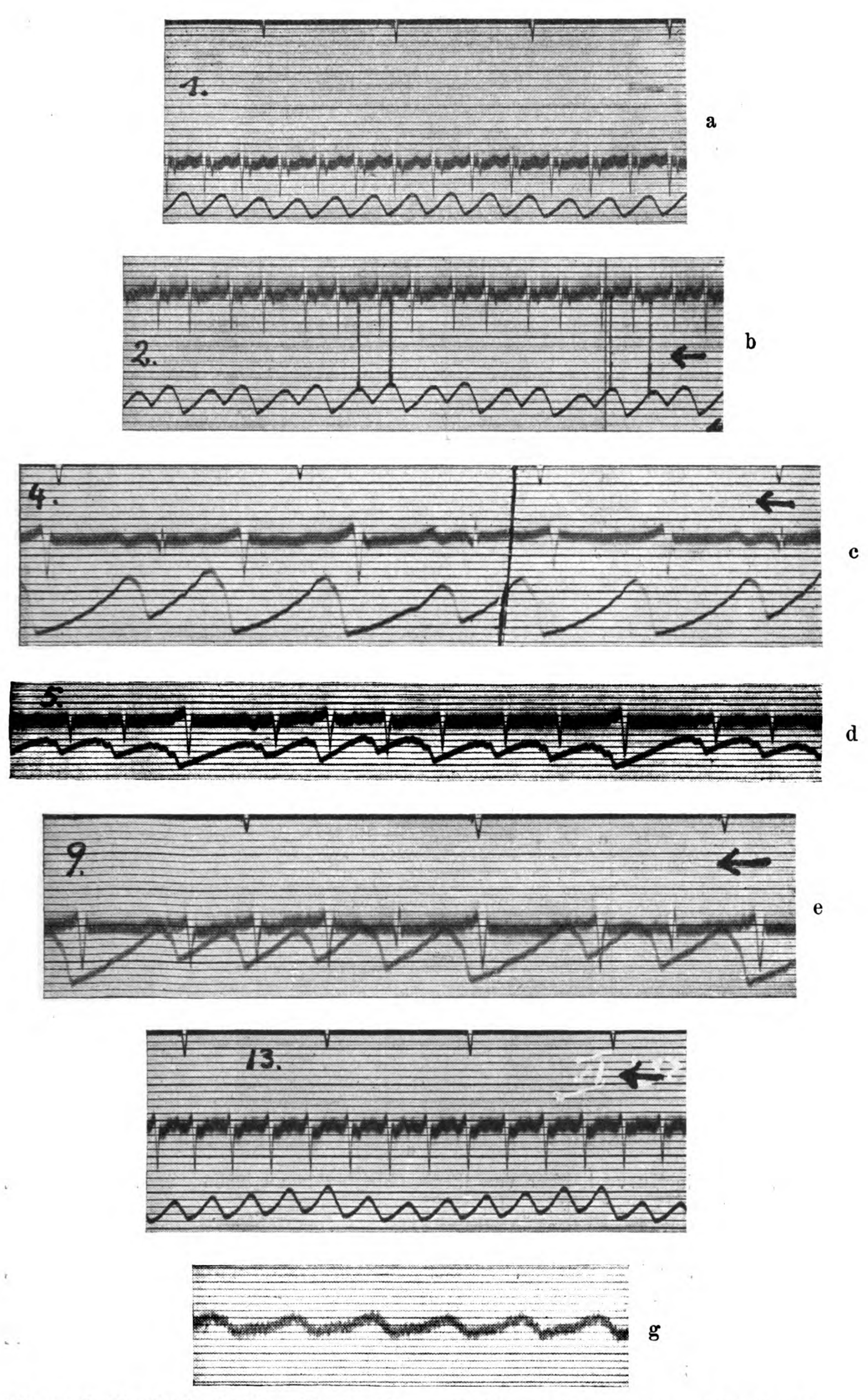
Auch bei dieser, das Tier weitgehend schonenden Anordnung zeigte sich das Bild größter Unordnung und Ungleichmäßigkeit der Herztätigkeit. Schon sehr bald nach Beginn der Infusion trat ein Pulsus bigiminus auf (Kurve 4b) das zugehörige Elektrokardiogramm ist zunächst noch unverändert, nach einiger Zeit aber ändert die zur »Extra-systole« gehörige *R*-Zacke vorübergehend ihre Richtung. Bei zunehmender Infusion tritt dieser Richtungswechsel der *R*-Zacke wiederholt auf, um endlich wieder einem völlig normalen Rhythmus und Elektrokardiogramm Platz zu machen (Kurve 4f). Trotz laufender Infusion kann dieser Zustand längere Zeit bestehen, bis endlich als Terminalerscheinung stärkere Arrhythmien auftreten, die dann zum plötzlichen Herztod nach Art des in Kurve 2 abgebildeten führen. Terminales Flimmern (Kurve 4g) ist noch lange Zeit zu beobachten.

Diese elektrographischen Erscheinungen variieren aber von Tier zu Tier. Kurve 5 ist dem Versuch an einer anderen Katze unter sonst ganz gleichen Versuchsbedingungen entnommen, hier trat zunächst eine Spaltung der *R*-Zacke auf (b) später deren enorme Vergrößerung und endlich unter noch weiterer Vergrößerung der Umschlag nach der entgegengesetzten Seite, und zwar alles dies ohne irgendwelche Änderung der Frequenz und des Rhythmus des Herzschlags trotz beträchtlichen Vergiftungsgrades.

Die elektrographischen Befunde erscheinen in letzterem Falle kaum deutbar, man wird nicht mehr sagen können, als daß das

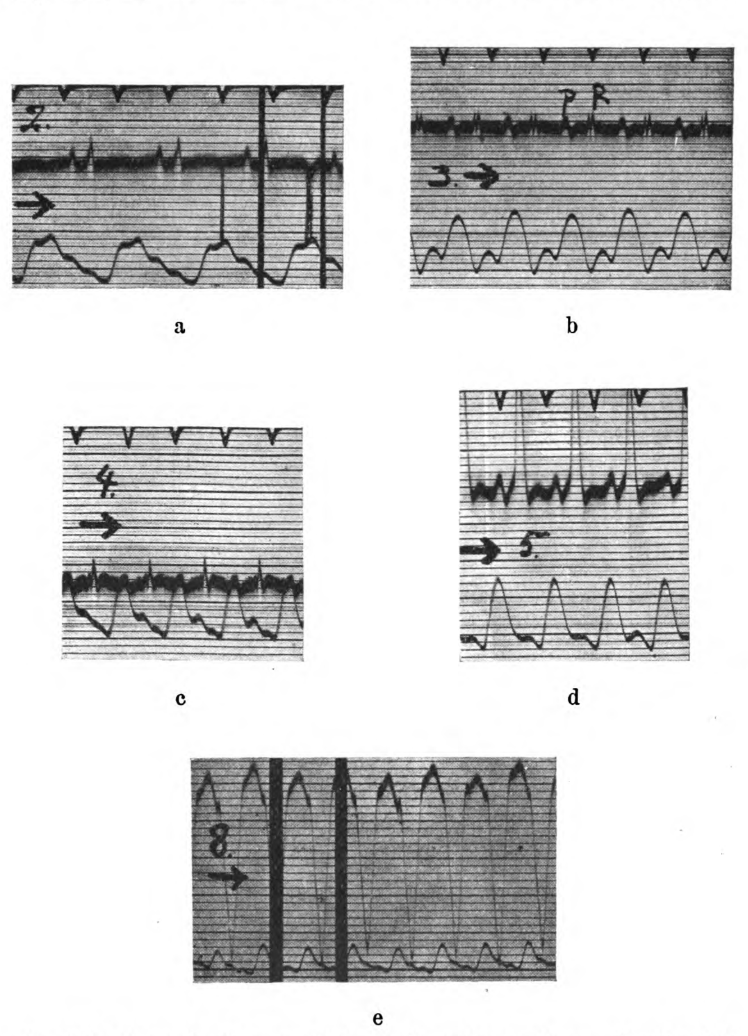
---

1) A. R. Cushny, The Heart, 1. Juli 1909.



Kurve 4. Fortlaufende Akonitinvergiftung. Elektrokardiogramme und Blutdruck. Von rechts nach links zu lesen.

Bild der Regellosigkeit des Geschehens in der Akonitinvergiftung auch bei schonendster Behandlung der Tiere besteht und die Vermutung äußern, daß es sich bei ihr um Interferenzen vagaler und



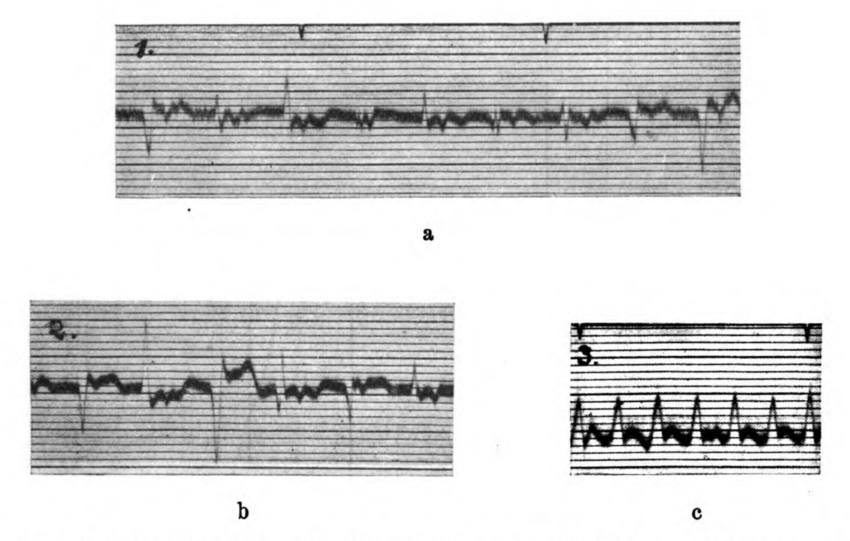
Kurve 5. Wie Kurve 4, aber von links nach rechts zu lesen. Stadien bei etwa 60 % der tödlichen Vergiftung.

kardialer Vorgänge mit Verteilungs- oder Zerstörungsvorgängen des Giftes handelt, wie es schon Cushny vermutet.

Noch eine Beobachtung soll in diesem Zusammenhang nicht unterdrückt werden.

Die elektrokardiographische Verfolgung eines so lange dauernden Vorgangs wie der Akonitinvergiftung in der gewählten Anordnung setzt eine Narkose voraus, die an sich das Elektrokardiogramm intakt läßt. Bei der Suche nach dem geeigneten Narkotikum, daß wir schließlich in dem auch sonst für Katzen bewährten Paraldehyd fanden, mußten wir konstatieren, daß fast jede Narkose das Elektrokardiogramm weitgehend entstellt, sogar der Äther, noch mehr das Chloralhydrat.

Wir beobachteten nun, daß ein durch innerlich gegebenes Chloral in elektrographischer Hinsicht irregularisiertes Herz durch kleinste Dosen Akonitin sehr rasch regularisiert wird, wie Kurve 6a—c zeigt. Vielleicht kann man daraus den Schluß ziehen, daß das kranke Herz leichter auf Akonitin anspricht wie das normale, und damit die herztherapeutische Verwendung des Alkaloids besser motivieren, als mit den Ergebnissen des Versuches am normalen Tier.



Kurve 6. a Herztätigkeit unter Chloralwirkung, b unmittelbar, c 1 Minute nach Akonitininfusion.

Zusammenfassung.

1. Mit Hilfe der stetigen Infusion sehr verdünnter Lösungen von Akonitin wird ermittelt, daß der jeweilige Vergiftungszustand eine Zeitfunktion ist. Der zunehmenden Resorption wirkt eine gleichzeitige Giftzerstörung im Körper entgegen.

2. Der jeweilige Wirkungsgrad hängt von der Resorptionsgeschwindigkeit ab und ist ihr direkt proportional, unterhalb einer gewissen Geschwindigkeit tritt überhaupt keine Wirkung auf.

3. Die ermittelte Beziehung Zeit/absolute Giftmenge kann zur pharmakologischen Messung unbekannter Akonitinmengen benutzt werden.

4. Das Wirkungsbild der Akonitinvergiftung am Herzen ist auch bei der exakten Dosierung ein ganz unregelmäßiges.

5. Das künstlich arrhythmisch gemachte Herz kann durch kleinste Dosen Akonitin regularisiert werden.

II.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität in Wien.

Über Änderung der Chlor- und Wasserverteilung im tierischen Körper unter Coffeinwirkung.

Von

Dr. S. Sakata (Tokio).

(Eingegangen am 30. VIII. 1924.)

Seitdem Grünwald[1]) im hiesigen Institute nachgewiesen hatte, daß fortgesetzte Diuretindarreichung selbst an chlorarm gefütterten Kaninchen immer wieder eine kräftige Chloridausscheidung erzwingt, so daß solche Tiere endlich an Chlorverarmung zugrunde gehen, wurde die Tatsache der mächtigen Chlorausscheidung unter dem Einflusse der Diuretika der Puringruppe wiederholt bestätigt; so fanden Barcroft und Straub[2]), daß auch durch Glaubersalzdiurese chlorarm gewordener Harn durch Coffeindarreichung wieder chlorreich wird, und Frey[3]) konnte feststellen, daß bei Vertretung der Chloride durch Bromide Coffein die letzteren völlig gleich wie die Chloride rasch zur Ausscheidung bringt. Die Untersuchungen Grünwalds machten es wahrscheinlich, daß die Chlorentziehung durch Diuretin eine primäre Nierenwirkung sei und daß das Blut seinen Chlorgehalt immer wieder aus den Geweben ergänze. Da gerade die Diuretika der Purinreihe den raschesten und größten Chlorverlust der Gewebe herbeiführen, so lag die Frage vor, ob alle Organe gleichmäßig an der Abgabe der Chloride teilnehmen und ferner, ob der durch die Diurese einsetzende Wasserverlust der Gewebe ebenfalls in gleicher Weise alle Organe betreffe oder ob sich Chlor- und Wasserabgabe an ge-

---

1) H. Fr. Grünwald, Dieses Archiv 1909, Bd. 60, S. 360.
2) Barcroft and Straub, Journ. of Physiology 1910—11, Bd. 41, S. 145.
3) Frey, Zeitschr. f. exp. Path. und Therap. 1910—11, Bd. 8, S. 29.

wisse bevorzugte Lagerungsorte binde, die vorzüglich für die Chlor- und Wasserergänzung des Blutes zu sorgen hätten. Wissen wir doch aus den Studien von Magnus[1]) und seiner Schüler, daß sowohl Salz wie auch Wasser mit Vorliebe an bestimmte Orte gebunden ist, so einerseits an die Haut, andererseits an die quergestreifte Muskulatur. Zur Entscheidung obiger Fragen wurden über Anregung von Prof. Dr. E. P. Pick die folgenden Versuche unternommen.

Methode.

Um beurteilen zu können, wie die Wasser- und Chloridverteilung in den Geweben durch Coffein beeinflußt wird, wurde in einer Reihe akuter Versuche der Wasser- und Chlorgehalt der Haut, der Muskulatur, ferner der Chlorgehalt des Blutes und Harnes vor und nach Darreichung von 1 g Diuretin per os untersucht; in anderen Reihen aber wurden in teilweiser Übereinstimmung mit der Grünwaldschen Versuchsanordnung die Tiere 7—9 Tage lang unter Diuretinwirkung gehalten, indem ihnen 4—5 Tage hindurch 1 g Diuretin in 15 ccm Wasser gelöst mit der Schlundsonde beigebracht wurde; hierbei wurde täglich die Harnmenge, der Chlorgehalt des Harns und Blutes geprüft; sobald der letztere stark abgesunken war, wurde das Tier durch Entbluten getötet und die verschiedenen Organe (Bauchhaut, Oberschenkelmuskulatur, Lunge, Darm, Nierenrinde, Nierenmark) auf ihren Wasser- wie Chlorbestand untersucht (Chronische Versuche). Alle Versuche wurden an Kaninchen ausgeführt, welche mit Hafer gefüttert worden waren; einem Teil derselben wurde Wasser nach Belieben gestattet, einem anderen wurde ausschließlich nur Hafer als Trockenkost dargereicht, so daß diese Tiere nur die mit der Diuretinlösung eingeführte Wassermenge erhielten und wohl als »Trockentiere« angesehen werden konnten. Als Kontrolltiere wurden normale, in gleicher Weise wie die betreffenden Versuchstiere gefütterte Kaninchen verwendet, denen nur kein Diuretin verfüttert wurde.

Zur Bestimmung von Wasser- und Chloridgehalt der Gewebe wurden die frischen Gewebsstückchen gewogen, im Trockenkasten bei 110° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Diese wasserfreien Organe wurden in üblicher Weise mit Soda und Salpeter vorsichtig verascht, die Asche in 50 ccm mit Salpetersäure angesäuertem Wasser gelöst und die Lösung nach Volhard titriert; die Harnchloride wurden ebenfalls nach Volhard, die Blutchloride in den aus der Ohrvene entnommenen Blutproben mittels der Bangschen Mikromethode bestimmt. Alle Chlorwerte wurden der Übersichtlichkeit wegen als Kochsalz berechnet, wiewohl die gefundenen Chloride mit Kochsalz nicht überall gleichzustellen sind.

---

1) V. Wahlgreen, Dieses Archiv 1909, Bd. 61, S. 97. — J. H. Padtberg, Ebenda 1910, Bd. 63, S. 60. — W. Engels, Ebenda 1904, Bd. 51, S. 346.

Versuche.

I. Akute Versuche mit einmaliger intravenöser Diuretininjektion.

Die ersten Untersuchungen wurden an Tieren ausgeführt, denen im akuten Versuche intravenös Diuretin (8 ccm einer 1%igen Lösung = 0,08 g) eingespritzt worden war; vor der Injektion wurde in Äthernarkose ein etwa 0,5—1 g schweres Stück Haut bzw. Oberschenkelmuskel herausgeschnitten, Harn- und Blutproben entnommen, die Tiere dann 1/2—1 Stunde nach der Diuretineinflößung durch Entbluten getötet und hierauf abermals die der Vorperiode entsprechenden Proben entnommen; die Ergebnisse der mit den ausgeschnittenen Haut- und Muskelstückchen ausgeführten Wasser- und Chlorgehaltsbestimmungen, sowie der Chlorgehalt des Harns und Blutes vor und nach Diuretininjektion wurden dann miteinander verglichen. Diese Untersuchungen wurden an je drei bei feuchtem Hafer und bei Trockenkost gehaltenen Tieren durchgeführt; je ein Versuchsprotokoll möge über den Verlauf der Versuche unterrichten. Es ergab sich sowohl bei den feucht gefütterten wie auch bei den Trockentieren, daß nach der Diuretininjektion entsprechend den Grünwaldschen Befunden neben der Steigerung der Harnmenge eine mächtige Kochsalzausschwemmung stattfand, die prozentuell das Doppelte bis Zehnfache des Kochsalzgehaltes des Harns, verglichen mit jenem der Vorperiode betrug; ebenso ließ sich regelmäßig eine starke Zunahme des Blutchlorgehaltes feststellen. Für die Frage jedoch, auf Kosten welcher Gewebe die Anreicherung des Chloridgehaltes im Blute und Harne stattfinde und welche Organteile eine Entwässerung aufweisen, ließ sich in diesen kurzdauernden Versuchen kein sicherer Anhaltspunkt gewinnen. Vergleicht man die aus den zwei Versuchsreihen gewonnenen Mittelzahlen mit den entsprechenden Analysenwerten normaler unbehandelter Tiere der gleichen Fütterungsart, wie sie im folgenden angeführt sind, so ergibt sich bei den bei feuchtem Futter (Hafer und Wasser) gehaltenen Tieren, daß die einmalige Diuretininjektion im Wasser- und Chloridbestand der Haut keinerlei nennenswerte Unterschiede erzeugt; immerhin zeigte sich in einzelnen Fällen, daß bei gleichem oder sogar stärkerem Wassergehalt der Chlorgehalt der Haut nach der Injektion ein wenig abnahm (s. Versuch 3). Viel eindeutiger aber trat der Unterschied im Wasser- und Chlorgehalt der feuchten Hafertiere in den Muskelwerten vor und nach der Diuretinbehandlung hervor: in den drei Versuchen nahm der Wassergehalt um 2, 3 und 4% ab, der nach dem Chlorgehalt berechnete Kochsalzbestand aber um 46, 40 und 52%. Es scheint aus diesen

Versuchen hervorzugehen, daß im Beginne der Diuretinwirkung an der Chlorabgabe in das Blut in erster Linie die quergestreifte Muskulatur beteiligt ist; aber auch die Wasserabgabe der Muskulatur ist durchaus nicht als gering anzusehen, wenn man bedenkt, daß dieselbe etwa 42,84 % des Körpergewichtes beträgt und nach unseren Analysen etwa 78,6 % Wasser enthält. Schon die Untersuchungen Wahlgrens und Padtbergs lehren, daß unter allen Geweben des tierischen Körpers nach der Haut die Muskulatur die größte Kochsalzmenge beherbergt, wenn auch dieselbe prozentuell im Muskel sehr stark zurücktritt. Der prozentisch niedrige Kochsalzgehalt der Muskulatur ermöglicht, daß schon geringfügige Änderungen desselben sich deutlicher geltend machen, während der relativ hohe Prozentgehalt der Haut an Chloriden eine geringe Abnahme derselben verdeckt; es ist daher möglich, daß kleine Kochsalzmengen, welche sich dem analytischen Nachweise entziehen, auch schon bei Beginn der Diuretindiurese von der Haut geliefert werden, worauf schon der oben erwähnte Versuch hinweist, in welchem der auf Trockensubstanz bezogene Kochsalzgehalt von 0,4 % nach Diuretin auf 0,3 % herabsank; indes zeigten andere Versuche überhaupt keinen oder nur wenig deutlichen Unterschied, so daß wir anzunehmen gezwungen sind, daß bei einmaliger Diuretingabe unter sonst normalen Verhältnissen in erster Linie Wasser und Kochsalz der Muskulatur dem Blute und den Nieren zugeführt werden. Werden jedoch die Versuchstiere, wie in der zweiten Versuchsreihe, auf Trockenkost gesetzt und vor der Diuretininjektion einige Tage dursten gelassen, so sehen wir, daß die Muskulatur ihren Wasser- und Kochsalzbestand so kräftig festhält, daß die Diuretinzufuhr daran kaum etwas zu ändern vermag, wiewohl der Kochsalzspiegel des Blutes und die Kochsalzsekretion der Niere deutlich ansteigt und auch eine geringe Vermehrung der Diurese nachweisbar bleibt; in diesen Fällen scheint eben der wasserarme Organismus zur Wahrung der Isotonie der Gewebe das verfügbare Wasser und mit ihm das Salz vor jeder Abgabe derart zu bewahren, daß bei kleinen Diuretindosen überhaupt keine diuretische Wirkung zu erzielen ist oder nur eine so geringe, daß die beobachteten kleinen Unterschiede im Wasser oder Kochsalzgehalt der analysierten Haut- und Muskelstücke keine sicheren Schlüsse in bezug auf die Wasser- und Kochsalzabgabe an das Blut gestatten. Deshalb wurden in folgenden Versuchen die Tiere längere Zeit in der Weise unter Diuretin gehalten, daß sie durch 7—10 Tage entweder bei feuchter oder trockener Haferkost jeden zweiten Tag 1 g Diuretin mit der Schlundsonde zugeführt bekamen,

eine Versuchsanordnung, bei welcher es Grünwald gelungen ist, den Tieren den größten Teil ihrer frei verfügbaren Chloride zu entziehen.

II. Chronische Versuche mit mehrmaliger Diuretindarreichung per os.

Um einen Vergleich der Diuretintiere mit Normaltieren in bezug auf den Wasser- und Kochsalzgehalt der verschiedenen Organe zu gewinnen, wurden Kontrolltiere in gleicher Weise wie Versuchstiere gehalten, ihr Harn und Blut täglich analysiert und nach Abschluß der Versuchszeit durch Verbluten aus der Carotis wie die Versuchstiere getötet und ihre Organe analysiert. Nebst Haut und Muskulatur wurden Nieren, Darm und Lungen untersucht; bei den Nieren wurde nach dem Vorgange von Grünwald auch Nierenrinde und Nierenmark getrennt aufgearbeitet; auf Hirn und Leber, die schon nach Wahlgrens und Padtbergs Arbeiten als Chlordepots nicht in Betracht kommen, sowie auf das Knochensystem wurde verzichtet. Die Durchschnittswerte der Organanalysen, welche von unseren mit feuchtem Hafer gefütterten zwei Normaltieren gewonnen worden waren, stellen sich folgendermaßen dar:

Tabelle 1.
Wasser- und Chlorgehalt der feucht gefütterten Normaltiere.

	Haut	Muskulatur	Niere	Nierenrinde	Nierenmark	Lunge	Darm
Wassergehalt in % des Organgewichts. . . .	72,0	76,5	79,0	78,0	82,5	80,0	80,0
Chlorgehalt (auf Kochsalz berechnet) in % der Trockensubstanz[1])	0,62	0,165	1,195	0,965	3,65	1,35	0,57

Diese Zahlen nähern sich im allgemeinen den von Wahlgren und Padtberg am Hunde gewonnenen Zahlen, wenn sie auch etwas höher als jene Wahlgrens und Padtbergs sind; dies gilt insbesondere von den Wasserwerten der Haut, welche Padtberg in seinen Versuchen, in denen Hunde 17 und 20 Tage bei chlorarmem Regime gehalten worden waren, mit 67,594 und 65,724% bewertet. Es ist jedoch möglich, daß diese Werte nicht völlig der Norm entsprechen und mit der chlorarmen Kost in Beziehung stehen, wie sich auf Grund unserer später anzuführenden Befunde vermuten läßt.

1) Die auf frische Organe berechneten Kochsalzwerte s. in den Originalprotokollen.

Überblickt man die Versuchsreihe an den vier mit Hafer und Wasser gefütterten Kaninchen, welche durch 8—10 Tage unter Diuretinwirkung standen, so sehen wir in voller Bestätigung der Erfahrungen Grünwalds, daß der Kochsalzspiegel im Blute innerhalb dieser Zeit gewaltig absinkt (so von 0,50 auf 0,43% im Versuch 8 oder von 0,51 auf 0,42% im Versuch 9), während der Kochsalzgehalt des Harns in den ersten Tagen stark ansteigt, um am Ende des Versuches, wenn der Salzgehalt des Blutes verringert worden ist, ebenfalls abzufallen. Wie verhalten sich nach dieser andauernden Diuretinwirkung die Wasser- und Kochsalzlager der Organe? Wenn wir des besseren Überblicks wegen auch hier die Mittelwerte aus den vier Versuchen berücksichtigen (s. Tabelle 2) und sie mit den Normalwerten vergleichen, so fällt zunächst die bedeutende Wasserabnahme der Haut auf, die bei allen mit Diuretin »entwässerten« und »entchlorten« Tieren zu beobachten ist.

Tabelle 2.

Wasser- und Chloridgehalt der feucht gefütterten Diuretintiere.

	Haut	Muskulatur	Niere	Nierenrinde	Nierenmark	Lunge	Darm
Wassergehalt in % des Organgewichts. . . .	64,5	76,5	77,5	77,2	82,0	78,7	80,7
Chlorgehalt (auf Kochsalz berechnet) in % der Trockensubstanz[1])	0,36	0,115	0,87	0,72	2,52	0,89	0,44

Die Kaninchenhaut verliert durch andauernde Diuretinbehandlung des Tieres nahezu 8% ihres Wasserbestandes und erreicht auf diese Weise Wasserwerte, die nur nach mehrtägiger Trockenkost annähernd gefunden werden; es scheint somit, daß sich die Haut ihres ganzen verfügbaren, nicht »fest« gebundenen Wassers entledigt, was um so mehr auffällt, als alle anderen untersuchten Organe einschließlich der Muskulatur ihren Wasserbestand entweder völlig wahren oder kaum nennenswert ändern. Dieses Verhalten weist dahin, daß von allen Organen nur die Haut über ein größeres Wasserlager verfügt, das im Organismus beliebig verschoben und von anderen Geweben, insbesondere vom Blute benützt werden kann, während die anderen Organe, wenn auch wasserreicher wie die Haut, ihren ganzen Wasser-

1) Die auf frische Organe berechneten Kochsalzwerte s. in den Originalprotokollen.

bestand nur für eigene Zwecke benötigen, also kein »locker«, sondern nur »fest« gebundenes Gewebswasser besitzen, das nur viel schwieriger dem übrigen Organismus für längere Zeit zur Verfügung gestellt werden kann. Wie wir in der früheren Versuchsreihe feststellen konnten, ist für kurze Zeit das wasserreichste Organ, die Muskulatur, wohl imstande, einen geringen Teil seines Wasserbestandes, etwa 2—4%, unter dem Einfluß des Diuretins abzugeben, und es scheint auch den ersten Angriffspunkt für die Ergänzung des Blutwassers darzustellen; doch muß selbst dieser scheinbar geringe Verlust offenbar bald wieder ersetzt werden, da wir bei längerer Diuretineinwirkung nicht nur keine weiter fortschreitende Austrocknung der Muskulatur beobachten, sondern vielmehr durchaus der Norm entsprechende Wasserwerte auch bei chronischer Diuretineinwirkung antreffen, die jedoch mit erheblichen Austrocknungserscheinungen der Haut einhergeht. Es liegt naturgemäß nahe, dieses Festhalten des großen Wasserbestandes mit der Muskelfunktion in Zusammenhang zu bringen, die ja in hohem Maße an Quellungserscheinungen und daher an beliebige, leicht ausführbare Flüssigkeitsverschiebungen innerhalb und außerhalb der Muskelfibrillen gebunden ist. Daß der Entzug der scheinbar geringen Wassermenge von 2—4% nicht gleichgültig ist, geht schon aus älteren Untersuchungen Straubs[1]) hervor, der bei einem durstenden Hunde nach einer Verringerung der Blutwassermenge um 2,4% und des Muskelwassers um 2,5% Störungen sah. Endlich sei hier darauf verwiesen, daß auch Durigs[2]) Untersuchungen die feste Bindung des Wassers an die Muskulatur dartun, da die Muskulatur durstender Frösche weit weniger Wasser verliert als die anderen Organe.

Spielt sich also zweifellos bei andauernder Diuretinbehandlung die Entwässerung der Organe hauptsächlich in der Haut ab, so war es für unsere Frage von besonderer Wichtigkeit auch festzustellen, wie sich die Chloridlager der Gewebe ändern, als welche ja nach Wahlgren und Padtberg vor allem die Haut und dann die Muskulatur in Betracht kommen. Während in den früher angeführten Versuchen kurz nach einmaliger intravenöser Diuretininjektion die Muskulatur nahezu 50% ihres Chloridgehaltes einbüßte, sehen wir hier entsprechend der größeren Wasserabgabe der Haut auch einen bedeutenden Chlorverlust derselben. Wenn wir abermals die Durchschnittszahlen der an normalen und an Diuretintieren gewonnenen

1) W. Straub, Zeitschr. f. Biologie 1899, Bd. 38, S. 537.

2) A. Durig, Pflügers Archiv 1903, Bd. 85, S. 401 und Bd. 97, S. 457.

Kochsalzwerte vergleichen, so läßt sich berechnen, daß der Kochsalzgehalt der Haut der Diuretintiere um etwa 42 %, jener der Muskulatur um rund 30% gesunken ist. Freilich sind wir uns bei diesen Zahlen dessen voll bewußt, daß der Chlorgehalt der Organe selbst bei der gleichmäßigen Hafernahrung, welche die Tiere bekamen, starken individuellen Schwankungen unterworfen ist und daß diese Werte nur für die Beurteilung der Bewegung der Chlorbilanz brauchbar sind, ohne ein absolutes Maß des Chlorverlustes darzustellen. Daran hätte sich auch nicht viel geändert, wenn wir bei Beginn der 8—10tägigen Versuchsdauer den Tieren behufs Analyse Haut- und Muskelstücke entnommen hätten, ein Verfahren, das wir zur Vermeidung möglicher Stoffwechselstörungen, welche durch die Wundheilung bedingt sein könnten, nicht einschlugen und den Vergleich mit gleich genährten und gleich gehaltenen normalen Tieren vorzogen. Es scheint uns also unzweifelhaft zu sein, daß unter der chronischen Einwirkung des Diuretins sowohl die Haut als auch die Muskulatur chlorärmer werden, indem sie einen großen Teil ihres frei verfügbaren Chloridbestandes an das Blut abgeben. Trotz weiterer Zufuhr der relativ kochsalzreichen Haferkost sind diese Chlorlager nicht mehr imstande, die Chloride festzuhalten und sich wieder aufzufüllen. Von den übrigen untersuchten Organen fällt am meisten die Chloridabnahme im Lungengewebe, welche rund 34,08%, und die im Nierenmarke, welche etwa 31% beträgt, auf; in beiden Fällen aber scheint die Abnahme mehr indirekt dadurch herbeigeführt worden zu sein, daß im ersten Falle im wesentlichen durch die Chlorverarmung des Blutes, im zweiten Falle durch das Schwinden der Harnchloride das Absinken der Chloride veranlaßt worden sein dürfte. Somit sind es also vor allem die Haut-Kochsalzlager und in zweiter Linie die Muskel-Kochsalzbestände, welchen die Chloride, die zur Aufrechterhaltung der Blut- und Gewebsisotonie nötig sind, entzogen werden, wenn auch nicht geleugnet werden soll, daß in geringerem Maße auch aus anderen Organen schon infolge der zwangsläufig einsetzenden physikalisch-chemischen Regulation Chloride dem Blute zuströmen müssen; doch kommen diese Ursprungsstätten gegenüber der Mächtigkeit der Haut- und Muskel-Kochsalzlager kaum in Betracht. Freilich genügt ein einfacher Vergleich der mit dem Harne ausgeschiedenen Kochsalzmengen mit den durch den Abbau der Kochsalzvorräte in der Haut und Muskulatur frei gewordenen, um sofort zu erkennen, daß die gesamte ausgeschiedene Chloridmenge auch nicht aus den oben genannten Kochsalzdepots herrühren könnte, daß vielmehr in unseren Versuchen der überwiegende Teil der Harnchloride,

sowie des Wassers der Nahrung entstammen müßte; aber auch die bei chlorfreier oder chlorarmer Kost stattfindende Ausschwemmung der Chloride durch Diuretin, wie sie Grünwalds Versuche zeigen, dürfte der in unseren Versuchen beobachteten Art der Ergänzung der Blutchloride aus den Haut- und Muskellagern identisch sein. Wenigstens zeigen in dieser Richtung die Untersuchungen Padtbergs an zwei mit chlorarmem Futter genährten Hunden mit unseren Versuchen eine gute Übereinstimmung, da auch hier die Vorräte in der Haut die größte Abnahme aufweisen.

Es drängt sich naturgemäß die Frage auf, ob die Abnahme des Wassergehaltes der Haut in einer engen Beziehung zu der Abgabe eines großen Teiles ihrer Chloride stehe oder ob Wasserverarmung und Chloridausschwemmung voneinander unabhängig erfolgen. Von vornherein würde man zu der Annahme geneigt sein, daß beide Vorgänge, soweit es die physikalisch-chemischen und biologischen Bedingungen überhaupt gestatten, voneinander getrennt sind, da wir beispielsweise sehen, daß der Wassergehalt der Muskulatur oder des Nierenmarkes kaum eine Änderung erfährt, während die Salzdepots in beiden Organen eine deutliche Abnahme aufwiesen. Umgekehrt hatte schon v. Hößlin[1]) festgestellt, daß die Chlorretention unabhängig von der Wasserretention auftreten könne. Es war daher nicht ohne Belang, zu untersuchen, wie sich die Chloridausscheidung bei wasserarm gehaltenen oder dürstenden Versuchstieren unter Diuretin vollziehe; setzt mit der zu erwartenden Wasserretention trotz dauernder Diuretindarreichung auch eine Chloridretention der einzelnen Organe ein oder gehen beide auch in den Wasser- und Salzlagern der Organe unabhängig voneinander? Die zu diesem Zwecke nur mit trockenem Hafer gefütterten Tiere erhielten innerhalb der zehntägigen Versuchsdauer jeden zweiten Tag 1 g Diuretin in 15 ccm Wasser gelöst per os und wurden endlich durch Verbluten getötet. Die während des Versuches vorgenommenen Blut- und Harnanalysen haben zunächst gezeigt, daß trotz der Durstperiode der Kochsalzspiegel im Blute sich, wenn auch schwächer als bei den mit feuchter Kost ernährten Tieren, deutlich senkt und auch die Kochsalzausscheidung im Harne gegenüber dem unbehandelten Trockentier um das Doppelte bis Dreifache zunimmt; der sezernierte, eingedickte und kochsalzreiche Harn enthält im allgemeinen (s. die Versuchsprotokolle) wohl absolut kleinere Kochsalzmengen als der bei feuchtem Futter gehaltenen Versuchstiere, doch nähern sich die Werte beider

1) v. Hößlin, Zeitschr. f. Biol. 1909. Bd. 53, S. 25.

Versuchsreihen einander, da ja in beiden Fällen der gleiche chloridhaltige Hafer verfüttert wurde. Aber auch die Harnmengen der unter Diuretin gestandenen Trockentiere sind um das Zwei- bis Dreifache größer als jene des unbehandelten Trockentieres, so daß kein Zweifel besteht, daß auch bei den auf wasserarme Kost gesetzten Tieren, wenn auch sehr vermindert, eine Diurese mit reichlicher Kochsalzausscheidung bestand, wobei jedoch zu beachten ist, daß unsere Trockentiere immerhin jeden zweiten Tag mit dem Diuretin 15 ccm Wasser zugeführt erhielten. Besonders bemerkenswert ist, daß der prozentuelle Chloridgehalt des Harns vielfach höher wird, als jener des Blutes ist; so stieg in einem Falle (s. Versuch 14) der Harnchloridgehalt auf 0,73 %, in einem anderen bis auf 1 %, während der Blutchloridgehalt in beiden Fällen nur 0,5 % betrug; es ist also zweifellos, daß hier eine gewaltige Rückresorption von Wasser eingesetzt haben muß, um möglichst rasch das verlorene Wasser zu ersetzen. Wie sehr aber der ausgetrocknete Organismus trotz des gegenwirkenden Diuretins sein Wasser zu sparen bestrebt ist, geht aus der folgenden Tabelle hervor, welche die Mittelzahlen der verschiedenen Analysenwerte darstellen, die aus der Verarbeitung der Organe der drei bei Trockenkost mit Diuretin dauernd behandelten Kaninchen gewonnen worden waren.

Tabelle 3.

Wasser- und Chloridgehalt der trocken gefütterten Diuretintiere im Vergleich zu den Analysenwerten eines unbehandelten Kontrolltieres.

	Haut	Muskulatur	Niere	Nierenrinde	Nierenmark	Lunge	Darm
A. Kontrolltier.							
Wassergehalt in % des Organgewichtes . . .	62,77	74,87	76,68	77,54	73,07	78,55	79,06
Chloridgehalt (auf Kochsalz berechnet) in % der Trockensubstanz .	0,86	0,128	0,822	0,641	1,48	0,716	0,394
B. Diuretin-Trockentier.							
Wassergehalt in % des Organgewichtes . . .	66,38	75,47	78,9	77,97	81,1	78,85	79,75
Chloridgehalt (auf Kochsalz berechnet) in % der Trockensubstanz .	0,54	0,078	0,58	0,563	0,83	0,60	0,23

Die Tabelle lehrt, daß im Wassergehalt der Gewebe der trocken gefütterten Tiere durch Diuretin keine Verminderung, sondern eine Vermehrung eingesetzt hat, die sich dadurch erklärt, daß bei den Diuretintieren mit dem Diuretin jeden zweiten Tag 15 ccm Wasser eingebracht worden waren, welche von den ausgetrockneten Geweben gierig aufgenommen und festgehalten wurden. Wir sehen hier also, daß selbst ein so kräftiges Diuretikum, wie Diuretin, nicht nur nicht im wassergierigen Organ das festgebundene Wasser zu entziehen vermag, sondern es ist nicht einmal imstande zu verhindern, daß sie Wasser auf Kosten der Harnflut speichern. Am auffälligsten ist im Vergleich zum Kontrolltiere der hohe Wassergehalt des Nierenmarkes; gerade hier kommt am deutlichsten das Bemühen des wasserarmen Organismus, Wasser zurückzuhalten, zum Ausdruck: denn das zur Abscheidung des Salzes durch das glomerulare Nierenfilter nötige Wasser wird hier in den Tubuli des Nierenmarkes zurückresorbiert und bedingt so den hohen Wassergehalt des Markes; obwohl die Niere unter Diuretinwirkung steht, läßt das große Wasserbedürfnis der einzelnen Organe und wohl auch des Nierengewebes selbst die entgegenstehende, resorptionshemmende Wirkung des Diuretins gar nicht zur Geltung kommen; dabei scheint sogar die Resorption rasch und ohne besondere Konzentrationsarbeit der Tubuli zu erfolgen, so daß die resorbierte Flüssigkeit nicht wesentlich von der Zusammensetzung des Glomerulusfiltrats, das in der Rindensubstanz anzutreffen ist, unterschieden ist; die Kochsalzwerte der Rinden- und Marksubstanz sind einander hier zum ersten Male sehr angenähert.

Für unsere vorhin aufgeworfene Fragestellung bieten die Chloridwerte der Tabelle einige Anhaltspunkte. Es zeigt sich vor allem, daß diesmal die Kochsalzlager der Haut ebenso wie die Wasservorräte derselben keine auffällige Abnahme erfahren; denn der Durchschnittswert der gefundenen Chloridzahlen stimmt im Prozentgehalt (bezogen auf die getrocknete Haut) durchaus überein mit dem Durchschnittswert der Hautchloride, den wir bei der Analyse der feucht gefütterten Tiere gefunden haben. Dagegen sinkt der Kochsalzgehalt der Muskulatur um nahezu 40%, so daß angenommen werden kann, daß durch die chronische Diuretinanwendung bei mangelnder Wasserzufuhr hauptsächlich die Muskelchloride zum Abbau und zur Ausscheidung herangezogen werden. Endlich wäre auch darauf hinzuweisen, daß auch die Chloride der Bauchorgane, wie dies das Beispiel am Darm zeigt, reichlich Kochsalz abgeben. In allen diesen Organen finden wir den Wassergehalt mehr minder unverändert gegen-

über jenem des unbehandelten Kontrolltiers und selbst gegenüber den Wasserwerten der feucht gefütterten Kaninchen (s. Tabelle 1); nur der Wassergehalt der Haut hat unter der zweifach entwässernden Einwirkung der Trockenkost und des Diuretins eine Einbuße von etwa 6 % erlitten. Aus allen diesen Beobachtungen läßt sich schließen, daß Diuretin die Kochsalzverschiebung auch unabhängig von der Wasserverschiebung in den Geweben herbeiführen kann, soweit der Salztransport ohne Wasserbewegung überhaupt möglich ist. In jedem Falle aber schränkt das große Wasserbedürfnis der Gewebe auch die Salzausscheidung deutlich ein, worauf schon die hohen, bei den Trockentieren durchwegs vorgefundenen Chloridwerte des Blutes hindeuten. Allerdings darf nicht vergessen werden, daß die reichliche Ausschwemmung der Chloride wahrscheinlich auch eine Änderung der Kationen innerhalb der Gewebe herbeiführt, die nach neueren Untersuchungen das Wasserbindungsvermögen der Gewebe und damit auch die Wasserabgabe maßgebend ändern können; inwieweit die durch Diuretin erzeugte Hyperchlorurie das Kationenverhältnis in den einzelnen Geweben verändert, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten. In keinem Falle aber dürften nach den vorliegenden Untersuchungen die Gesetze der Osmose allein für die Ausschöpfung der Wasser- und Chlorvorräte der Gewebe entscheidend sein; denn wir sehen aus den angeführten Tabellen, wie sehr verschieden durch das Eingreifen des Diuretins sowohl der Wasser- wie der Chlorgehalt der einzelnen Organe beeinflußt werden kann, was kaum in diesem Ausmaße möglich wäre, wenn nur durch Osmose allein die Aufrechterhaltung der normalen Schwellenwerte für Wasser- und Chloridgehalt des Blutes besorgt werden sollte. Dazu kommt aber, daß, wie die Untersuchungen von Abe und Sakata[1]) eben zeigen konnten, jede gröbere Änderung der Salzkonzentration des Blutes eine zentrale Regulation auslöst, die auf nervösem Wege entweder Einsparung oder stärkere Ausscheidung von Chloriden bedingt; es ist also durchaus möglich, daß die Coffeinderivate auch auf diesem zentralen Wege eine Mobilisierung der Wasser- und Salzdepots der Haut und Muskulatur herbeiführen, ein Vorgang, auf dessen Möglichkeit bereits Molitor und Pick[2]) bei ihren Studien über die hormonale Beeinflussung der Coffeindiurese hingewiesen hatten; denn schon die verschiedene Art und Weise, wie die einzelnen Organe ihr Wasser und Salz festhalten, weist auf eine höhere als rein osmotische Regulierung hin.

1) Abe und Sakata, Dieses Archiv 1924, Bd. 105, S. 93.
2) Molitor und Pick, Ebenda 1923, Bd. 97, S. 317.

Schlußsätze.

Die Wasser- und Chloridverarmung der Gewebe, durch Diuretin am Kaninchen untersucht, geht folgendermaßen vor sich:

1. Einmalige intravenöse Injektion von Diuretin (0,08 g) bewirkt $^1/_2$—1 Stunde später an feucht gefütterten Tieren eine bedeutende prozentuelle und absolute Zunahme der Blut- und Harnchloride bei gleichzeitiger Abnahme des Wasser- und Chloridgehaltes der Muskulatur; im Wasser- und Chloridgehalt der Haut sind im akuten Versuche zunächst keine Änderungen feststellbar; nur in einzelnen Fällen kann eine leichte Abnahme der Hautchloride beobachtet werden.

2. Intravenöse Diuretininjektion an dürstenden, mit Trockenfutter ernährten Tieren erzeugt ebenfalls eine prozentuelle und absolute Steigerung der Blut- und Harnchloride und deutliche Abnahme der Hautchloride; im Wassergehalt der Haut und Muskulatur sind gegenüber gleich gehaltenen Kontrolltieren keine Unterschiede nachweisbar.

3. Bis zum Absinken der Blut- und Harnchloride andauernde Diuretinfütterung (1 g Diuretin in 15 ccm Wasser jeden zweiten Tag) bei feucht genährten Tieren erzeugt ein Absinken des Wassergehaltes der Haut um 8—10%, wie dies nur bei tagelangem Dürsten eintritt; in allen anderen untersuchten Organen, wie Muskeln, Nieren, Lungen und Darm ist die Wasserabnahme nur unbedeutend. Alle Organe weisen Chloridverluste auf, die größten aber die Muskulatur und die Haut.

4. An Tieren, die auf Trockenkost gesetzt worden waren, bewirkt auch eine neun Tage hindurch währende Diuretinfütterung keinen stärkeren Wasserverlust der Gewebe wie bei gleich gehaltenen Kontrolltieren; dagegen tritt ein Absinken der Blutchloride und eine Zunahme der Harnchloride ein; unter den Geweben erleiden die Muskulatur, die Haut und das Nierenmark die größten Chloridverluste; die Chloride des Nierenmarkes stehen dann zu den Chloriden der Nierenrinde im gleichen Verhältnis wie bei chlorarm gefütterten Tieren.

5. Trotz andauernder Diuretinwirkung ist bei Trockentieren Rückresorptionsfähigkeit und Konzentrationsvermögen der Niere völlig erhalten; der Prozentgehalt der Harnchloride kann den der Blutchloride beträchtlich übersteigen. Diuretin kann daher auch bei Trockentieren eine Chloridausschwemmung erzwingen, ohne den Organen Wasser entziehen und die Diurese wesentlich steigern zu können.

Versuchsprotokolle [1]).

Akuter Diuretinversuch an normalen, feucht gefütterten Kaninchen.

Versuch 3.

2300 g Gewicht. ♂.

Zeit	Harnmenge in ccm	Harnkochsalz Menge in mg	Harnkochsalz in %	Blut NaCl in %	Anmerkung
2^h 50′—3^h 20′	0,6	0,48	0,08	0,52	—
3^h 20′	—	—	—	—	0,08 g Diuretin (1%, 8 ccm) intravenös injiziert
3^h 20′—4^h 20′	3,3	15,44	0,48	0,54	—
4^h 20′	—	—	—	—	getötet

	Vor der Diuretininjektion Haut	Vor der Diuretininjektion Muskel	Nach der Diuretininjektion Haut	Nach der Diuretininjektion Muskel
Gewicht in g	0,7000	0,9400	1,3240	2,4154
Wasser in g	0,5016	0,7400	0,9668	1,8640
Trockensubstanz in g	0,1984	0,2000	0,3572	0,5514
NaCl in mg	0,797	0,38	1,125	0,503
Wasser in %	72	**79**	73	**75**
Trockensubstanz in %	28	21	27	25
NaCl/Trockensubstanz in %	0,402	0,19	0,315	0,091
NaCl/frische Substanz in %	0,114	**0,041**	0,085	**0,021**

Chronische Diuretinversuche an normalen, feucht gefütterten Kaninchen.

Versuch 8.

2200 g Gewicht. ♂

Datum	Harnmenge in ccm	Harnkochsalz Menge in mg	Harnkochsalz in %	Blut NaCl in %	Körpergewicht in g	Anmerkung
1.—2. VII.	85	91,15	0,107	0,50	2200	1 g Diuretin per os (15 ccm)
2.—3. VII.	150	174,00	0,116	—	—	—
3.—4. VII.	30	34,8	0,116	0,50	2100	1 g Diuretin per os (15 ccm)
4.—5. VII.	175	236,3	0,135	—	—	—
5.—6. VII. / 6.—7. VII.	274	427,4	0,156	0,45	2000	1 g Diuretin per os (15 ccm)
7.—8. VII.	178	37,4	0,021			
8.—9. VII.	80	27,3	0,034	0,44	1900	1 g Diuretin per os (15 ccm)
9.—10. VII.	182	27,7	0,015	0,43	1900	durch Entblutung getötet

1) Auf Wunsch der Herausgeber nur auszugsweise wiedergegeben.

	Haut	Muskel	Mark	Rinde	Niere	Lunge	Darm
Gewicht in g	0,5532	2,7872	0,6156	5,0752	5,6908	1,9250	1,2280
Wasser in g	0,3543	2,1262	0,5076	3,8788	4,3864	1,5270	0,9980
Trockensubstanz in g	0,1988	0,6610	0,1080	1,1964	1,3044	0,3980	0,2300
NaCl in mg	0,45	0,49	1,82	6,60	8,42	3,64	0,95
Wasser in %	64	76	82	76	77	79	81
Trockensubstanz in %	36	24	18	24	23	21	19
NaCl/Trockensubstanz in %	0,23	0,074	1,69	0,55	0,65	0,92	0,41
NaCl/frische Substanz in %	0,081	0,018	0,30	0,13	0,15	0,19	0,077

Chronische Diuretinversuche an Kaninchen mit Trockenfutter.

Versuch 13.

1800 g Gewicht. ♂ (Kontrolle).

Datum	Harnmenge in ccm	Harnkochsalz Menge in mg	Harnkochsalz in %	Blut NaCl in %	Körpergewicht in g	Anmerkung
20.—21. VII.	0	0	0	—	1800	—
21.—22. VII.	32	45,24	0,141	—	—	—
22.—23. VII.	10	15,2	0,152	0,56	1800	kein Wasser gegeben
23.—24. VII.	10	7,0	0,07	—	—	kein Wasser gegeben
24.—25. VII.	20	61,4	0,307	—	1650	kein Wasser gegeben
25.—26. VII.	17	70,69	0,416	—	—	kein Wasser gegeben
26.—27. VII. 27.—28. VII.	22	101,2	0,46	0,56	1600	kein Wasser gegeben
28.—29. VII.	10	20,4	0,204			durch Entblutung getötet

	Haut	Muskel	Mark	Rinde	Niere	Lunge	Darm
Gewicht in g	0,8264	1,5840	0,8838	3,8084	4,6922	1,7326	1,0414
Wasser in g	0,5188	1,1860	0,6458	2,9532	3,5990	1,3610	0,8230
Trockensubstanz in g	0,3036	0,3980	0,2380	0,8552	1,0932	0,3716	0,2184
NaCl in mg	2,63	0,51	3,51	5,48	8,99	2,66	0,86
Wasser in %	62,77	74,87	73,07	77,54	76,68	78,55	79,09
Trockensubstanz in %	37,23	25,13	26,93	22,46	23,32	21,45	20,97
NaCl/Trockensubstanz in %	0,86	0,128	1,48	0,641	0,822	0,716	0,394
NaCl/frische Substanz in %	0,32	0,032	0,40	0,144	0,191	0,154	0,083

Versuch 14.

2200 g Gewicht. ♀

Datum	Harnmenge in ccm	Harnkochsalz Menge in mg	Harnkochsalz in %	Blut NaCl in %	Körpergewicht in g	Anmerkung
20.—21. VII.	7	21,96	0,314	—	2200	1 g Diuretin per os (15 ccm)
21.—22. VII.	120	427,55	0,356	—	—	—
22.—23. VII.	36	15,12	0,042	0,54	2200	1 g Diuretin per os (15 ccm), von da an kein Wasser gegeben
23.—24. VII.	50	145,00	0,29	—	—	—
24.—25. VII.	22	7,59	0,035	—	2000	1 g Diuretin per os (15 ccm)
25.—26. VII.	76	330,6	0,435	—	—	1 g Diuretin per os (15 ccm)
26.—27. VII.	43	52,89	0,123			
27.—28. VII.				0,50	1900	1 g Diuretin per os (15 ccm)
28.—29. VII.	22	161,49	0,734			durch Entblutung getötet

	Haut	Muskel	Mark	Rinde	Niere	Lunge	Darm
Gewicht in g	0,8010	1,4422	0,4046	5,5880	5,9926	4,2402	0,4706
Wasser in g	0,5148	1,0722	0,3030	4,2698	4,5728	3,2720	0,3716
Trockensubstanz in g	0,2862	0,3700	0,1016	1,3182	1,4198	0,9682	0,0990
NaCl in mg	1,43	0,23	0,62	7,61	8,23	2,90	0,21
Wasser in %	64,27	74,33	74,89	76,41	76,30	77,17	78,96
Trockensubstanz in %	35,73	25,67	25,11	23,59	23,70	22,83	21,04
NaCl/Trockensubstanz in %	0,50	0,062	0,61	0,58	0,58	0,57	0,21
NaCl/frische Substanz in %	0,18	0,016	0,16	0,14	0,14	0,13	0,045

III.

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der Universität Würzburg und dem Physiologischen Institut der Universität Königsberg.

Über einige basische Bestandteile der Roggenpflanze, ein Beitrag zur Mutterkornfrage.

(Ausgeführt mit einer Beihilfe der Notgemeinschaft deutscher Wissenschaft.)

Von

Dr. phil. **Friedrich Holtz** und Dr. med. **Helmut Müller.**

(Eingegangen am 13. IX. 1924.)

Im Jahre 1908 teilte Rieländer (1) in einer unter Kutschers Leitung durchgeführten Arbeit mit, daß es ihm gelungen wäre, aus dem Mutterkornextrakt außer Uracil, Betain und Cholin, auch die beiden Aporrhegmen (proteinogenen Amine, oder, wie man auch jetzt sagt, biogenen Amine) Tetramethylendiamin (Putrescin) und Pentamethylendiamin (Cadaverin) in analysenreiner Form zu isolieren. Zwei Jahre später stellten dann R. Engeland und F. Kutscher (2) aus dem gleichen Material das Agmatin dar, gleichfalls ein proteinogenes Amin, welches kurz vorher von A. Kossel (3) aus Heringsmilch gewonnen war. Das Vorkommen eines vierten Körpers derselben Klasse, nämlich des Histamins, im Mutterkornextrakt, ist bisher noch nicht auf analytischem Wege erwiesen (4), während nach Barger und Dale (5) auch noch das Tyramin vorkommen soll. Da nun die genannten Substanzen sämtlich durch Fäulniswirkung aus den entsprechenden Aminosäuren des Eiweißmoleküls auf dem Wege der Decarboxylierung gewonnen werden können, ist es eine weit verbreitete Anschauung, daß die genannten Basen im Mutterkorn nicht vorgebildet seien, sondern erst im Laufe der Extraktgewinnung auf bakteriellem Wege in der genannten Weise entstünden. Ein Beweis hierfür fehlt, und es besteht durchaus die Möglichkeit, daß die Basen sich bereits im frischen Mutterkorn finden. Angesichts der Tatsache, daß auch das Secale cornutum ebenso wie die Fäulnisbakterien zu

den Thallophyten gehört, könnte man verwandte Stoffwechselvorgänge erwarten. Auffällig ist ferner, daß Kutscher und seinen Mitarbeitern bei ihren Untersuchungen nicht neben den in Rede stehenden proteinogenen Aminen doch wenigstens in bescheidenen Mengen die entsprechenden Muttersubstanzen Lysin, Arginin, Histidin und Tyrosin begegneten, so daß also die vermutete bakterielle Zersetzung jeweils quantitativ vor sich gegangen sein müßte. Wir hielten es demnach für möglich, daß entweder der Mutterkornpilz die betreffenden Aminosäuren aus der Roggenpflanze bezieht und selbst umwandelt, oder daß ihm bereits die fertigen Basen von der Wirtspflanze geliefert werden.

Aus diesem Gedanken heraus schien es uns wichtig, eine Untersuchung darauf anzustellen, ob im Roggen entweder die genannten biogenen Amine oder die ihnen entsprechenden Aminosäuren, bzw. auch beide nebeneinander, sich vorgebildet finden.

Wertvoll war in dieser Beziehung eine vor kurzem erschienene Arbeit von A. Kiesel (6) über die stickstoffhaltigen Substanzen in Roggenähren, welche zum Ziel hatte, unsere Kenntnisse des Reifungsprozesses des Roggens zu fördern; Kiesel verwandte als Ausgangsmaterial grünen Roggen in drei verschiedenen Reifungsstadien, wobei er jedesmal von 6 kg frischer Ähren ausging. Die Mengen der stickstoffhaltigen Extraktstoffe waren aber so gering, daß er sich meist auf qualitative Reaktionen und Schmelzpunktbestimmungen beschränken mußte. So gibt er teilweise nur für einzelne Stadien, zum Teil für alle das Vorhandensein von Xanthin, Hypoxanthin, Guanin und Adenin, von Histidin nur in Spuren, von Guanidin, Putrescin, Cholin und ferner von Asparaginsäure und Phenylalanin an. Eine Reihe von anderen Basen wird auf Grund von Edelmetallbestimmungen ihrer Gold- bzw. Platinsalze sowie der Schmelzpunkte vermutet. Arginin fehlte immer, Agmatin hingegen wird als wahrscheinlich hingestellt. Am sichersten ist der Nachweis von Asparaginsäure und Phenylalanin geführt, für die auch ein neues, anscheinend sehr wertvolles, Darstellungs- und Trennungsverfahren angegeben wird. Für das Putrescin werden neben dem spermaähnlichen Geruch bei der Verbrennung zwei stimmende Platinanalysen des Chloroplatinates angeführt.

Wollten wir hoffen, nennenswerte Mengen von stickstoffhaltigen Extraktstoffen in die Hand zu bekommen, so mußten wir mit einer erheblichen Menge Ausgangsmaterial beginnen und außerdem die für die Biochemie ja so besonders wertvolle Preglsche Mikroanalyse in umfangreichem Maße zur Anwendung bringen. Da es nicht vorauszusagen war, ob die Menge der in Rede stehenden Substanzen

vor bzw. während der Blütezeit oder auch noch in der Reifeperiode besonders reichlich wäre, mußte sich die Untersuchung auf jede dieser Entwicklungsstadien der Roggenpflanze erstrecken, wobei das reife Material als Stroh und Roggenkorn getrennt untersucht wurde.

Experimenteller Teil.

Vorbereitung des Ausgangsmaterials.

Für Teil I (unreifes Korn) wurden am 31. V. 1924 102,5 kg grüne Roggenhalme, die zum größten Teil verblüht waren, verwandt (Durchschnittsgewicht von 100 Halmen 205 g, mit einem Wassergehalt von 71,5 % des frischen Materials). Das Ganze wurde mit einer Häckselmaschine in 3 mm große Stücke zerschnitten und in Blechtöpfen einmal mit Wasser unter Umrühren gründlich aufgekocht. Die Flüssigkeit gossen wir durch grobes Sacktuch und preßten den Rückstand gehörig aus. Nach dem Eindampfen der Filtrate auf etwa 10 l wurde mit Bleiessig ausgefällt, durch drei große Nutschen abgesaugt, und das Filtrat so lange mit Schwefelsäure versetzt, bis es sauer gegen Lakmus, nicht aber gegen Congo, reagierte. Nachdem wir vom ausgeschiedenen Bleisulfat abfiltriert hatten, engten wir die Flüssigkeit wieder auf etwa 10 l ein, brachten sie auf einen Gehalt von ungefähr 5 % Schwefelsäure und fällten mit Phosphorwolframsäure. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit 5 %iger Schwefelsäure mehrfach gewaschen und in bekannter Weise mit Hilfe von Baryt und Kohlensäure in eine Lösung der kohlensauren Basen verwandelt, deren Verarbeitung weiter unten geschildert wird.

Teil II bestand aus 69,6 kg ausgedroschenem Stroh von Roggen, welcher am 25. VII. 1924 als völlig reif geschnitten war (durchschnittlicher Wassergehalt des frischen Materiales 14,26 %). Die Verarbeitung bis zur Gewinnung der kohlensauren Basen war analog wie bei Teil I.

Teil III bestand aus 28,9 kg reifen Roggenkornes (mit 14,71 % durchschnittlichem Wassergehalt des frischen Materiales) und war aus dem ursprünglichen Ausgangsmaterial von Teil II durch Ausdreschen gewonnen worden. Der Roggen stammte aus einem von je her fast mutterkornfreiem Schlage. Auch wurde noch besonders auf das Fehlen von Secale cornutum geachtet. Die Roggenkörner wurden grob zermahlen, konnten aber nicht mit heißem Wasser extrahiert werden, weil die viele vorhandene Stärke sonst zur Bildung eines Kleisters geführt hätte, aus dem die Gewinnung einer ausreichenden Menge von Extraktstoffen als aussichtslos gelten mußte. Auch eine Verzuckerung der Stärke durch Diastase schien uns nicht geraten, weil sich dabei andere fermentative Einwirkungen nicht ohne weiteres ausschließen ließen. Wir beschränkten uns deshalb darauf, die zermahlenen Roggenkörner in der vielfachen Menge Wasser 3 Stunden mit Hilfe des Rührwerkes gründlich zu digerieren und die trübe Flüssigkeit nach Möglichkeit von dem Festen zu trennen. Ehe wir, wie im vorhergehenden, mit Bleiazetat behandelten, um dann mit Phosphorwolframsäure die kohlensauren Basen zu gewinnen, bedienten wir uns zur Reinigung der Flüssigkeit von kolloidalen Substanzen eines noch nicht veröffentlichten Verfahrens des Herrn Professor F. Kutscher (Marburg a. L.)

Die Basen aus Teil I und II wurden in bekannter Weise in eine Purinbasen-, Histidin-, Arginin- und Lysin-Fraktion zerlegt, wobei wir die übrigens ziemlich spärliche Purinbasenfraktion unberücksichtigt ließen.

I. Grüne Roggenhalme.

Histidinfraktion.

Die freie Basenlösung derselben gab intensive Diazoreaktion, fiel mit Hopkins Reagenz (Quecksilbersulfat und Schwefelsäure), wässeriger Pikrinsäure und mit Goldchlorid (unter Bildung eines Öles), doch gelang es uns trotz mancher darauf gerichteter Versuche nicht zu einem analysenreinen Körper zu gelangen, so daß wir über das Vorhandensein von Histidin und Histamin bindende Angaben nicht machen können.

Im Laufe der Untersuchung stießen wir einmal auf eine geringe Menge kreidiger Massen eines organischen Karbonates, die an Agmatinkarbonat erinnerten, doch konnten wir auch hier nicht zu einem reinen Körper gelangen.

Argininfraktion.

In derselben ließ sich Arginin nicht nachweisen, hingegen gelangten wir durch Ausfällung der Basen dieser Fraktion mit wässeriger Pikrinsäure zu einem schwerlöslichen Pikrat, das wir mit Hilfe von Schwefelsäure und Äther in eine Lösung der Sulfate und hierauf mit Baryt und Kohlensäure in die der Karbonate verwandelten. Als diese eingedampft und eine Zeitlang gestanden hatten, schieden sich geringe Mengen kreidiger Massen ab, die außerordentlich an das Agmatinkarbonat erinnerten, welches der eine von uns vor kurzem zum erstenmal bei den Avertebraten nachweisen konnte (7). Es bedurfte langer, umständlicher Arbeit, bis wir uns davon überzeugten, daß kein Agmatin vorlag. Es war dies um so schwieriger, als wir nach der Darstellung des Goldsalzes zuerst mehrfach denselben Goldwert (47,2) erhielten, wie A. Kiesel (a. a. O.) bei dem von ihm als Agmatinchloraurat möglicherweise angesprochenem Goldsalz (47,2), welches sich nur um 1,5 % von dem Goldwert des Agmatinchlorates (48,68) unterscheidet. Die Situation klärte sich erst dann, als wir unser Goldsalz aus mehrfach konzentrierter Salzsäure und nicht wie üblich aus verdünnter umkristallisierten. Dadurch sank nämlich der Goldwert auf 37, d. h. um 10 % und wir mußten jetzt das Vorliegen eines irregulären Goldsalzes annehmen. Weitere Analysen bestätigten diese Vermutung, denn sie erbrachten den Beweis, daß wir das von Wulf (8) beschriebene irreguläre Adeningoldsalz vor uns hatten.

1. 2,975 mg Substanz gaben 1,108 mg Au.
2. 6,889 » » » 0,804 ccm N. B 750 mm und T 22°.
3. 6,6522 » » » 0,772 » N. B 750 » » T 22°.

	% Au	% N
Gefunden	37,24	13,33; 13,52
Berechnet für $C_5H_5N_5(HCl)_2AuCl_3 + H_2O$ Adeninchloraurat irrregulär	37,17	13,23

Die Substanz schmolz scharf bei 215—216°, genau so, wie dies für das irreguläre Chloraurat des Adenins (a. a. O.) angegeben ist.

Lysinfraktion.

Die stark eingedampfte Lösung der kohlensauren Basen wurde mit alkoholischer Pikrinsäure gefällt, die Fällung abgesaugt und näher untersucht. Wir fanden neben viel Kalium nur geringe Mengen organischer Basen in dieser Fällung. Es gelang uns keine Reindarstellung, insbesondere vermißten wir hier die Diamine Putrescin und Kadaverin. Das alkoholische Filtrat der Pikrinsäurefällung befreiten wir vom Alkohol, lösten den Rückstand in Wasser, versetzten mit überschüssiger Schwefelsäure und beseitigten die ausgeschiedene Pikrinsäure zuerst durch Abfiltrieren dann durch Ausäthern. Die Schwefelsäure wurde durch Baryt, der überschüssige Baryt mit Kohlensäure ausgefällt, worauf wir mit Salzsäure schwach ansäuerten, eindampften und den dünnen Syrup mit alkoholischem Platinchlorid fällten. Die Fällung saugten wir ab, wuschen sie mit Alkohol, und verwandelten sie mit Schwefelwasserstoff in eine Lösung von Chloriden, welche nach dem Abdampfen weiße Kristalle abschieden. Wir gaben absoluten Äthylalkohol hinzu und filtrierten von den Kristallen ab, die darin schwerlöslich waren. Sie wogen 3,7 g und bestanden aus Betainchlorid. Zur Reinigung kristallisierten wir um und analysierten

4. 10,160 mg Substanz gaben 0,828 ccm N. B 743 mm und T 25°.

	% N
Gefunden	9,10
Berechnet für $C_5H_{11}NO_2HCl$ Betainchlorid	9,14

Zur weiteren Identifizierung führten wir einen Teil des Chlorides in das Chloraurat über, das die für Betaingold typischen, glitzernden Kristallflitter lieferte und bei der Veraschung, wie zu erwarten, nach Trimethylamin roch. Der Goldwert blieb beim Umkristallisieren konstant.

5. 6,260 mg Substanz gaben 2,685 mg Au.
6. 8,667 » » » 3,725 » Au.
7. 9,871 » » » 0,287 ccm N. B 750 mm und T 23°.
8. 13,967 » » » 0,384 » N. B 750 » » T 23°.

	% Au	% N
Gefunden	42,89; 42,98	3,31; 3,13
Berechnet für $C_5H_{11}NO_2HAuCl_4$ Betainchloraurat	43,14	3,07

Das alkohische Filtrat des Betainchlorids wurde jetzt erneut mit alkoholischem Platinchlorid gefällt, die Fällung nach dem Absaugen aus Wasser umkristallisiert und die gut ausgebildeten Kristalle analysiert.

9. 11,645 mg Substanz gaben 3,645 mg Pt.
10. 14,270 » » » 4,460 » Pt.

	% Pt
Gefunden	31,30; 31,25
Berechnet für $(C_5H_{13}NO)_2 \cdot H_2PtCl_6$ Cholinchloroplatinat	31,63

Wir führten das Platinat über das Chlorid in das Goldsalz über, das, viel schwerer löslich als Betainchloraurat im Gegensatz zu diesem auch bei weitem feinere Kristalle lieferte, die nach dem Umkristallisieren ihren Goldwert nicht mehr änderten.

11. 15,250 mg Substanz gaben 6,715 mg Au.
12. 17,395 » » » 7,710 » Au.
13. 19,680 » » » 0,558 ccm N. B 746 mm und T 20°.

	% Au	% N
Gefunden	44,03; 44,31	3,24
Berechnet für $C_5H_{13}NO \cdot HAuCl_4$ Cholinchloraurat	44,50	3,17

Bei der Veraschung entwickelte sich ein Geruch nach Trimethylamin. An dem Vorhandensein von **Cholin** kann nicht gezweifelt werden.

II. Stroh des reifen Roggens.

Histidin- und Argininfraktion.

In diesen beiden Fraktionen gelang es uns ebensowenig wie in den entsprechenden Fraktionen des grünen Halmes Histidin, Histamin oder Arginin nachzuweisen, doch erhielten wir auch hier aus Pikratfällungen schließlich in jeder der beiden Fraktionen eine kleine Menge weißer kreidiger Karbonate, die in ihrem Aussehen wiederum sehr an Agmatin erinnerten. Die Überführung des Goldsalzes, das wir zuerst aus stark verdünnter Salzsäure umkristallisierten, ergab das Vorhandensein von Adenin in Form seines noch nicht ganz reinen regulären Goldsalzes. Wir führen die Zahlen des Agmatinchloraurates mit an.

14. 5,388 mg Substanz gaben 2,529 mg Au.
15. 7,007 » » » 3,329 » Au.
16. 4,943 » » » 0,3763 ccm N. B 750 mm und T 19,5°.
17. 6,223 » » » 0,4508 » N. B 750 » » T 19,5°.

	% Au	% N
Gefunden	47,12; 47,51	8,77; 8,34
Berechnet für $C_5H_5N_5 \cdot 2HAuCl_4$ Adeninchloraurat regulär.	48,38	8,60
Berechnet für $C_5H_{14}N_4 \cdot 2HAuCl_4$ Agmatinchloraurat	48,68	6,91

Genau wie beim grünen Roggen konnten wir auch hier durch Umkristallisieren des Goldsalzes aus konzentrierter Salzsäure das irreguläre Goldsalz des Adenins gewinnen, dadurch den Goldwert um 10% senken, während der Stickstoff um 5% gesteigert wurde.

18. 5,142 mg Substanz gaben 1,987 mg Au.
19. 3,568 » » » 1,286 » Au.
20. 4,548 » » » 0,535 ccm N. B 744 mm und T 20°.

	% Au	% N
Gefunden	38,64; 36,04	13,42
Berechnet für $C_5H_5N_5(HCl)_2AuCl_3 + H_2O$ Adeninchloraurat irregulär	37,17	13,23
Berechnet für $C_5H_5N_5 2 HAuCl_4$ Adeninchloraurat regulär	48,38	8,60

Einen geringen Teil des weißen Karbonates fällten wir erneut mit wässeriger Pikrinsäure. Nach dem Umkristallisieren erhielten wir feine, schwerlösliche Nadeln, die das ganze Becherglas zu erfüllen schienen und auf der Mikronutsche zu einem verfilzten Kuchen zusammensanken, was sich ganz mit dem Verhalten des Adeninpikrates deckt.

21. 1,989 mg Substanz 6 Std. bei 130° getrocknet gaben . . . 0,5390 ccm N. B 744 mm und T 21°.
22. 5,409 mg Substanz 6 Std. bei 130° getrocknet gaben . . . 1,4504 » N. B 744 » » T 21°.

	% N
Gefunden	30,80; 30,48
Berechnet für $C_5H_5N_5 \cdot C_6H_2(NO_2)_3OH$ Adeninpikrat, kristallwasserfrei	30,78
Für $C_5H_{14}N_4(C_6H_2(NO_2)_3OH)_2$ Agmatinpikrat	23,81

Somit kann kein Zweifel sein, daß der Körper, den wir auch wieder zuerst als Agmatin angesehen hatten, Adenin ist.

Lysinfraktion.

Genau wie bei Teil I erhielten wir eine Fällung mit alkolischer Pikrinsäure, aus der uns die Isolierung eines reinen, organischen Körpers neben der überwiegenden Menge anorganischer Bestandteile nicht gelang. Das Filtrat der alkoholischen Pikrinsäurefällung führten wir, wie oben schon einmal geschildert, mit Äther über das Sulfat in das Karbonat und von da in das Chlorid über, das wir nach dem Eindampfen diesmal mit alkoholischem Quecksilberchlorid fällten. Die Fällung wurde nach dem Absaugen in eine Lösung von Chloriden verwandelt, welche wir eindampften und durch Aufnehmen mit Methylalkohol von anorganischen Bestandteilen, denen Organisches nicht beigemengt war, befreiten. Die methylalkoholische Lösung schied nach dem Eindampfen Kristalle ab, die bei der Veraschung nach Trimethylamin rochen und durch Fällung mit Goldchloridchlorwasserstoffsäure in die typischen Flitter des Betainchloraurats übergeführt wurden. Sie änderten ihren Goldgehalt beim Umkristallisieren nicht mehr.

23. 5,729 mg Substanz gaben 2,460 mg Au.
24. 5,350 » » » 2,307 » Au.

	% Au
Gefunden	42,94; 43,12
Berechnet für $C_5H_{11}NO_2 \cdot HAuCl_4$ Betainchloraurat	43,14

Das alkoholische Filtrat des Betainchlorides fällten wir mit alkoholischem Platinchlorid, filtrierten den Niederschlag ab und nahmen ihn mit heißem Wasser auf. Etwas Ungelöstes wurde durch Abfiltrieren beseitigt, und die Flüssigkeit hierauf mit Schwefelwasserstoff in eine Lösung von Chloriden verwandelt. Diese fällten wir nach dem Einengen mit 30%iger Goldchloridchlorwasserstoffsäure und gewannen auf diese Weise ein hellgelbes, feinkörniges, kristallinisches Salz, das in der Hitze verhältnismäßig leicht löslich, in der Kälte schwerlöslich war und an der Oberfläche der Flüssigkeit ein dünnes, zusammenhängendes Häutchen bildete, so daß wir mit dem Vorhandensein von Cholinchloraurat rechneten. Die Analysen belehrten uns indessen eines anderen. Auch nach dreimaligem Umkristallisieren blieb der Goldwert konstant, so daß zur Elementaranalyse geschritten werden konnte.

25. 8,228 mg Substanz gaben 3,552 mg Au.
26. 2,896 » » » 1,252 » Au.
27. 2,612 » » » 1,132 » Au.
28. 0,1139 » » » 0,0647 g CO_2 und 0,0288 g H_2O.
29. 0,1237 » » » 0,0698 » CO_2 » 0,0320 » H_2O.
30. 20,247 » » » 0,5596 ccm N. B 745 mm und T 18,5°.

	% Au	% C	% H	% N
Gefunden	43,17; 43,23; 43,43	15,50; 15; 39	2,83; 2,90	3,17
Berechnet:				
für $C_6H_{16}NOClAuCl_3$ Neosinchloraurat .	43,13	15,75	3,53	3,07
für $C_5H_{11}NO_2 \cdot HAuCl_4$ Betainchloraurat .	43,14	13,13	2,71	3,07
für $C_5H_{14}NOAuCl_4$ Cholinchloraurat .	44,50	13,54	3,18	3,17

Aus den Analysen geht hervor, daß es sich weder um das Goldsalz des Betains noch um das des Cholins handelte, sondern daß wir das Chloraurat des Neosins vor uns hatten, für das Berlin (siehe unten) den Schmelzpunkt von 244—245° angibt, während unsere Substanz bei 240 bis 244° schmolz.

III. Roggenkorn.

Da sich herausstellte, daß die Basen weder mit Silbernitrat und Salpetersäure noch mit ammoniakalischer Silberlösung eine nennenswerte Fällung gaben, wurde auf die Darstellung der Silberfraktionen verzichtet und gleich mit alkoholischer Pikrinsäure gefällt. Aus der Fällung, welche fast jede anorganische Beimengung vermissen ließ, konnten wir in der früher geschilderten Weise 5 g eines in absolutem Alkohol schwerlöslichen salzsauren Salzes gewinnen, das sich als Betainchlorid erwies. Es hatte nach dem Umkristallisieren den Schmelzpunkt von 226°, während für Betainchlorid 227—228° angegeben wird. Wir unterzogen es einer Stickstoffbestimmung.

31. 12,008 mg Substanz gaben 0,9526 ccm N. B 744 mm und T 19,5°.

	% N
Gefunden	9,06
Berechnet für $(C_5H_{11}NO_2)HCl$ Betainchlorid	9,14

Bei Überführung eines Teiles des Chlorides in das Goldsalz erhielten wir wieder typische Kristallflitter. Der Goldwert blieb nach dem Umkristallisieren konstant.

32. 4,765 mg Substanz gaben 2,056 mg Au.
33. 6,577 » » » 2,817 » Au.
34. 4,708 » » » 2,043 » Au.
35. 4,403 » » » 2,190 » CO und 1,160 mg H_2O.
36. 5,345 » » » 2,622 » CO » 1,127 » H_2O.
37. 17,284 » » » 0,5253 ccm N. B 744 mm und T 19,5°.

	% Au	% C	% H	% N
Gefunden	43,15; 42,83; 43,39	13,57; 13,38	2,95; 2,36	3,47
Berechnet für $C_5H_{11}NO_2$ H Au Cl_4 Betainchloraurat .	43,14	13,13	2,71	3,07

Das alkoholische Filtrat des Betainchlorides fällten wir mit alkoholischem Platinchlorid, saugten die Fällung ab, wuschen sie mit absolutem Alkohol und führten das Salz über das Chlorid in das Chloraurat über. Dasselbe war in kaltem Wasser schwerlöslich und verhielt sich auch in seinem Aussehen wie Cholinchloraurat. Der Goldwert änderte sich beim Umkristallisieren nicht mehr.

38. 2,873 mg Substanz gaben 1,276 mg Au.
39. 6,054 » » » 2,693 » Au.
40. 15,775 » » » 0,4537 ccm N. B 745 mm und T 18,5°.

	% Qu	% N
Gefunden	44,41; 44,48	3,30
Berechnet für $C_5H_{14}NOAuCl_4$ Cholinchloraurat	44,50	3,17

Im Filtrat der alkoholischen Pikrinsäurefällung fanden wir noch eine kleine Menge Betain, die gleichfalls als Goldsalz identifiziert wurde (gefunden 43,32 und 43,30% Au, typisches Aussehen der Kristalle).

Zusammenfassung.

Somit konnten wir also in den drei verschiedenen Arten Ausgangsmaterial im Roggen weder Histidin, Arginin, Lysin noch auch die ihnen entsprechenden Basen Histamin, Agmatin, Pu-

trescin und Cadaverin nachweisen. Den von Kiesel als Agmatin in Betracht gezogenen Körper konnten wir als Adenin einwandfrei charakterisieren, eine Base, die derselbe Autor in der Purinbasenfraktion ermittelt hatte. Seine Angabe über das Auftreten von Putrescin können wir nach dem Obigen ebenfalls nicht betätigen. Dagegen fanden auch wir Cholin. Neu nachgewiesen wurde von uns das Neosin, das wir nur im Stroh fanden, während das Vorkommen von Betain in Roggenpflanze und Korn schon von v. Staneck (14) angegeben wird.

Bei der großen Menge Ausgangsmaterial, das wir verwandten, sind wir der Meinung, daß die in Rede stehenden biogenen Amine, wie ihre zugehörigen Aminosäuren, tatsächlich nicht in der Roggenpflanze vorkommen. Wenn also demnach der Mutterkornpilz weder die Aminosäuren noch die von diesen sich ableitenden Basen aus der Wirtspflanze beziehen kann, bleibt nur die Annahme übrig, daß er imstande ist, aus Eiweiß die Basen über die Aminosäuren mit Hilfe von tryptischen und dekarboxylierenden Fermenten darzustellen. Die Entstehung der proteinogenen Amine muß also in das Mutterkorn selbst verlegt werden.

Ob das von uns im Roggen gefundene Betain, welches nach Rieländer (a. a. O.) auch im Mutterkorn vorkommt, von diesem selbst gebildet wird oder aus der Wirtspflanze in den Pilz übergeht, ist nicht zu entscheiden, doch müssen wir angesichts der Tatsache, daß wir das Betain auch im Korne selbst nachweisen konnten, einen solchen Übergang für wahrscheinlich halten. Das Betain findet sich in der Pflanzenwelt und nach den neuesten Forschungen auch bei den Avertebraten weitverbreitet.

Interessant ist das Vorkommen von Neosin, einer Base, welche zuerst von F. Kutscher (9) in Liebigs Fleischextrakt, später von ihm und Ackermann (10) im Krabbenextrakt gefunden wurde. Auch in der Miesmuschel (11) und im Neunauge (12) tritt sie auf und hat die summarische Formel des nächst höheren Homologen des Cholins. Sie ist aber nach den Untersuchungen von Berlin (13) mit keinem der bisher bekannten Homocholine identisch, wenn es auch wie diese den Trimethylaminkern aufweist. In der Pflanzenwelt ist diese Base von uns zum erstenmal nachgewiesen worden.

Literatur.

1. Rieländer, Sitzungsberichte der Gesellschaft zur Beförderung der gesamten Naturwissenschaften zu Marburg 1908, S. 173. — 2. R. Engeland und F. Kutscher, Zentralblatt f. Physiol. 1910, Bd. 24, S. 479. — 3. A. Kossel,

Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910, Bd. 66, S. 257. — 4. Literatur bei Rothlin, Klin. Wochenschrift 1922, S. 2341. — 5. Barger und Dale, Journ. of Physiol. Bd. 38. — 6. A. Kiesel, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1924, Bd. 136, S. 61. — 7. F. Holtz, Zeitschr. f. Biologie 1923, Bd. 87, S. 45. — 8. Wulf, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 17, S. 508. — 9. F. Kutscher, Zeitschr. f. Untersuchung der Nähr- und Genußmittel 1905, Bd. 10, S. 528. — 10. D. Ackermann und F. Kutscher, Ebenda 1907, Bd. 13, S. 183. — 11. D. Ackermann, Zeitschr. f. Biologie 1921, Bd. 74, S. 71. — 12. O. Flössner und F. Kutscher, Ebenda 1924. — 13. Ernst Berlin, Ebenda 1911, Bd. 57, S. 1. — 14. v. Staneck, Zeitschr. f. physiol. Chemie 1906, Bd. 48, S. 334.

IV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München.

Mutterkornstudien[1]).

I. Über das Zusammenwirken von Ergotamin und Adrenalin am Meerschweinchendarm.

Von

Dr. Juan Planelles (Madrid).

(Mit 8 Kurven.)

(Eingegangen am 25. IX. 1924.)

Das Problem der Zusammenarbeit von Adrenalin und Ergotamin ist seit langem von besonderem pharmakologischen Interesse, weil beide Substanzen Sympathikusaffinität haben. Die wichtigen Untersuchungen von H. H. Dale[2]) fußen darauf, daß das Adrenalin an der sympathischen Gefäßinnervation als Erreger, das Ergotoxin (Ergotamin) im gleichen Gebiete als Lähmer wirkt. Bekanntlich wurde daraufhin die Lehre von der sogenannten vasomotorischen Umkehr gegründet, die sagt, daß das Ergotamin (Ergotoxin) nur die Vasokonstriktoren lähmt, die Vasodilatoren aber intakt läßt. Die Injektion von Adrenalin auf ergotamingelähmte Gefäße bedingt ein Absinken des Blutdrucks, das als Reizung der Vasodilatoren von Dale gedeutet wurde. Der Unterschied von Ergotamin und Adrenalin bezüglich ihrer Lokalisation ist nach Dale dann der, daß Ergotamin lediglich Vasokonstriktoren lähmt, während Adrenalin beide Innervationen erregt. In einem gewissen Gegensatz zu dieser Auffassung von Dale stehen die Beobachtungen von Amsler[3]). Dieser fand am ausgeschnittenen Froschherzen, daß eine Vorbehandlung mit Ergotamin in kleinen Dosen das Herz so verändert, daß eine nachträgliche

---

1) Die Untersuchungen sind auf Veranlassung und mit Unterstützung der Hygiene-Sektion des Völkerbundes ausgeführt.

2) H. H. Dale, Journ. of Physiolog. 1906, Bd. 34, S. 163.

3) C. Amsler, Pflügers Archiv 1920, Bd. 185, S. 86.

Applikation von Adrenalin in mittleren Dosen eine ausgesprochene vagotrope Wirkung zeigt, also hypodyname Zustände bis zum Aufhören der Pulsation schafft, während doch zu erwarten wäre, daß, wenn schon Adrenalin eine Wirkung äußert, es auch hier seinen bekannten sympathikusfördernden Effekt, d. h. Pulsbeschleunigung oder Tonuszunahme hervorrufen würde. Mit Recht spricht Amsler hier von einer inversen Adrenalinwirkung, hervorgerufen von Ergotamin.

Es schien mir wegen dieses offenkundigen Widerspruches wünschenswert, noch ein drittes Gebiet der Adrenalinwirksamkeit auf die Beeinflußbarkeit durch Ergotamin zu prüfen, und ich wählte deshalb die Adrenalinwirkung am Dünndarm, weil wir hier von Adrenalin lediglich eine lähmende Wirkung zu erwarten haben. Inwiefern diese zu erwartende lähmende Wirkung durch Vorbehandlung mit Ergotamin verändert wird, war der Zweck dieser Untersuchungen die auf Veranlassung von Prof. W. Straub angestellt wurden.

Die Adrenalin-Hemmungswirkung am ausgeschnittenen Darm läßt sich ja bekanntlich auch mit der einfachen Versuchsanordnung an ausgeschnittenen Darmstücken[1]) nach Magnusscher Anordnung deutlich zeigen. Es war aber meine Absicht, als Kriterium der Wirksamkeit die feinsten Funktionen des Darms, die offensichtlich unter Innervationswirkung vor sich gehen, zu benützen, d. h. die Peristaltik. Dazu benützte ich die von Paul Trendelenburg[2]) ausgearbeitete Methodik. Ein kleines ausgeschnittenes Stück vom Meerschweinchendünndarm wurde in eine Apparatur gebracht, die es erlaubte, den Innendruck durch hydrostatische Füllung allmählich ansteigen zu lassen, bis bei dem kritischen Moment das bekannte Spiel der Peristaltik auf Grund abwechselnder Zusammenziehung und Erschlaffung von Längs- und Ringsmuskulatur einsetzte. Dieser Moment ist bekanntlich für jedes Präparat die Funktion eines bestimmten Optimums von Füllungsdruck, die am selben Darmstück jederzeit und beliebig oft reproduziert werden kann. Die zu prüfenden Lösungen werden in den geeigneten Konzentrationen der Außenflüssigkeit der Versuchsanordnung beigegeben.

Versuche.

A. Adrenalin und Peristaltik.

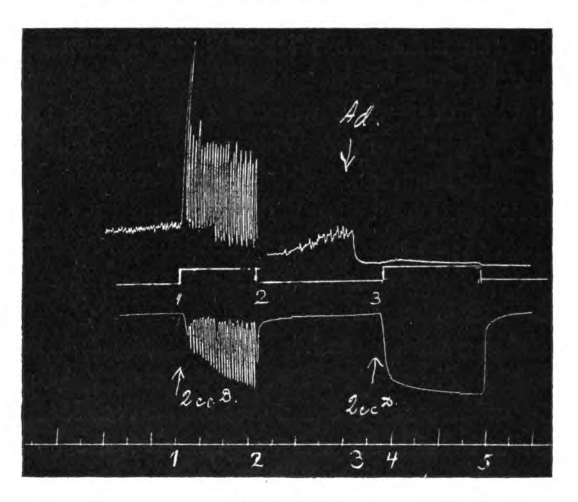
Alle bisherigen Untersuchungen der Wirkung des Adrenalins auf den Dünndarm überhaupt haben das Peristaltikproblem nicht

1) Literatur bei P. Trendelenburg, Handbuch der exp. Pharmakologie Bd. 2, S. 1232.

2) Derselbe, Dieses Archiv 1917, Bd. 81, S. 55.

berührt, es mußte also zunächst über den Einfluß des Adrenalins auf die Peristaltik Klarheit geschaffen werden.

In Kurve 1 ist wie in allen folgenden die obere Kurve die Volumkurve, die untere die Druckkurve. Bei *1* wurde mit der allmählichen Steigerung des Innendruckes begonnen, nach dem diese eine Wasserhöhe von 2 cm erreicht hat, setzt in der bekannten Weise die Peristaltik ein. Bei *2* Rückkehr auf Druck 0, die Peristaltik verschwindet wieder. Nun wurde in die Außenflüssigkeit soviel Adrenalinlösung gegeben, daß deren Konzentration 1 : 10^6 war. Der Effekt dieser Adrenalinbehandlung ist eine in der Volumkurve auch ohne Dehnung



Kurve 1.

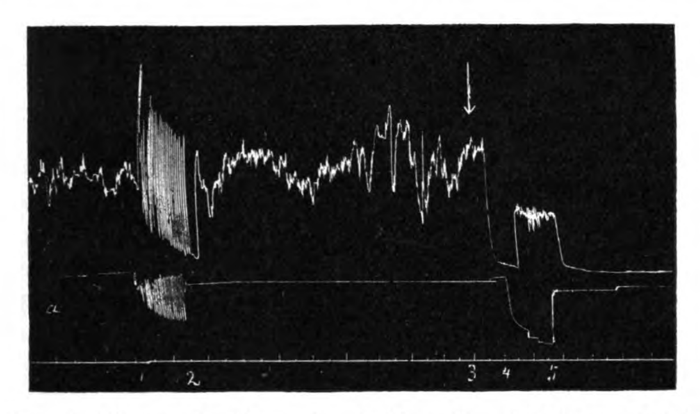
deutlich sichtbare Tonusverminderung. Als die Erschlaffung ihr Maximum erreicht hatte, wurde abermals der vorher als optimal erprobte Wasserdruck von 2 cm gegeben; es trat (*3*) keine Peristaltik auf, der Wasserdruck bewirkte nur eine noch weitere passive Dehnung des ganzen Präparats. Der Versuch wurde in der Folge mehrmals wiederholt mit stets dem gleichen Resultat. Es läßt sich also sagen, daß das Adrenalin auch den feinen Peristaltikmechanismus des Dünndarms total lähmt.

B. Adrenalin und Ergotamin[1]).

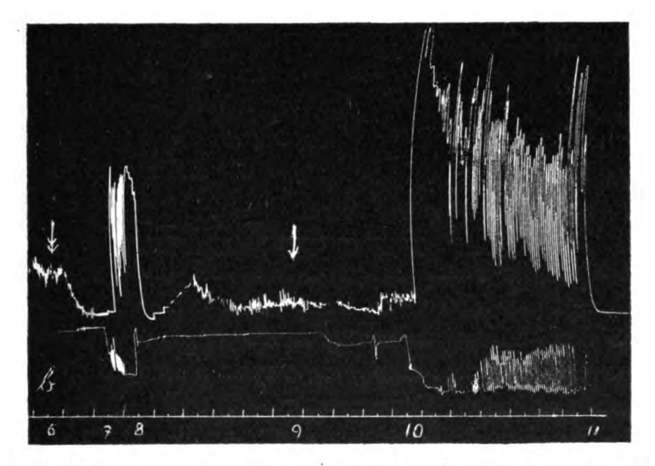
Die Kombinationsversuche Adrenalin und Ergotamin wurden in der Weise durchgeführt, daß erst beim unvergifteten Präparat die

1) Verwendet wurde das »Gynergen Sandog«, das von der chemischen Fabrik Augsberger in Nürnberg freundlichst zur Verfügung gestellt wurde.

optimale Druckschwelle ermittelt wurde, die ja bekanntlich von Präparat zu Präparat verschieden ist (vgl. Kurve 2a). Darauf wurde Adrenalin gegeben, diesmal eine kleinere Dosis in der geringeren Konzentration von 1 : 10^7 diesmal mit dem Effekt der fast völligen Lähmung der Peristaltik. Nun wurde wieder Adrenalin weggewaschen



Kurve 2a. *1* Füllung. *2* Füllung ab. *3* Adrenalin. *4* Füllung. *5* Füllung ab.



Kurve 2b. *6* Ergotamin. *7* Füllung. *8* Füllung ab. *9* Adrenalin. *10* Füllung. *11* Füllung ab.

und an seiner Stelle Ergotamin in der Konzentration 1 : 10^5 gegeben (Kurve 2b, *6*). Die Zugabe des Ergotamin veranlaßte am nicht gedehnten Darm ein geringes Erschlaffen des Tonus, besonders merklich an der Volumkurve (Kurve 2b, *6*—*7*). Bei *7* wurde nun abermals Druck gegeben mit dem Resultat einer vollständig normalen Peristaltik.

Die Ergotaminlösung wurde nun gegen Tyrodelösung gewechselt, und nach einer Pause von 5 Minuten Adrenalin in derselben Konzentration wie oben bei Kurve 2a, *4* gegeben.

Als endlich bei 2b, *10* der als optimal erprobte Druck appliziert wurde, trat eine überaus starke Peristaltik auf, die sogar viel größer war als die Peristaltik des nämlichen Präparats beim ersten Dehnungsreiz.

Ich habe den Versuch sehr oft wiederholt, er trat stets in der gleichen Weise ein.

Es ergab sich also aus diesen Versuchen die Tatsache, daß unter Ergotaminwirkung das Adrenalin wirkungslos im gesetzmäßigen Sinne der Hemmung der Peristaltik ist. In der Deutung der Beobachtung muß man im Auge behalten, daß der positive Effekt des Zusammenwirkens von Adrenalin und Ergotamin nicht ein Adrenalinreiz ist, in dem Sinn der vasomotorischen Umkehr von Dale, sondern daß der Reiz nach wie vor der hydrostatische Druck ist. Das Ergotamin vor Adrenalin hat also bewirkt, daß das Adrenalin in seiner Hemmungswirkung unwirksam geworden ist.

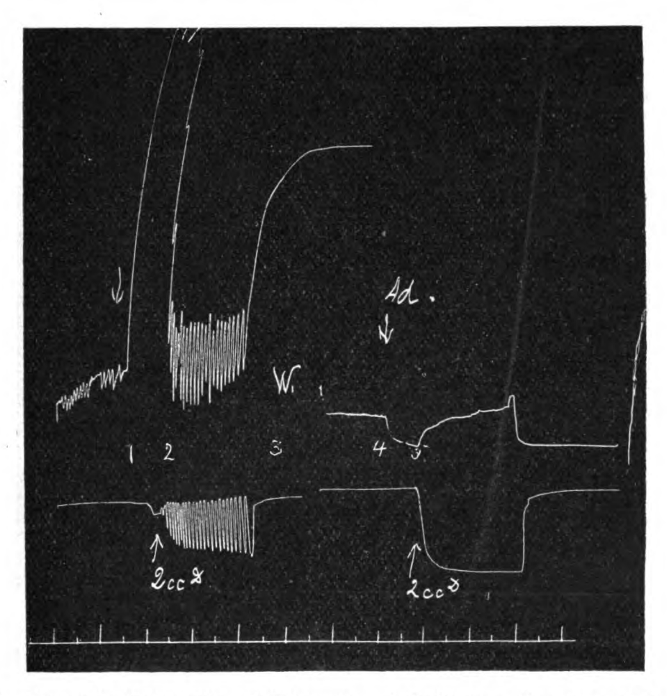
Das Zusammenarbeiten von Ergotamin und Adrenalin bedeutet also eine paradoxe Adrenalinwirkung insofern, als nach Ergotaminbehandlung bei bestehender Adrenalinwirkung der den Peristaltikreflex auslösende Reiz nicht mehr wirksam ist. Es bleibe dahingestellt, welcher Mechanismus und welche Lokalisation diesem Phänomen zugrunde liegt. Ich habe zunächst die aufgedeckte neue Beziehung zur Bearbeitung einiger Mutterkornfragen benutzt und untersucht ob auch die basischen Anteile des Mutterkorns die gleiche Reaktion geben.

C. Adrenalin und Histamin.

Kurve 3 ist die Fortsetzung von Kurve 1 und am selben Darmstück gewonnen wie diese. Kurve 1 stellt demnach den Normalwert zu Kurve 3 dar. Es wurde zunächst Histamin in der Konzentration $1:5 \cdot 10^5$ gegeben mit dem Erfolg einer noch am ungedehnten Präparat einsetzenden maximalen Tonuszunahme (*1*). Bei *2* wurde der hydrostatische Innendruck gesteigert auf 2 cm Wasser, wodurch sofort der peristaltische Reflex ausgelöst wurde. In der Volumkurve äußert sich dieser peristaltische Reflex zunächst in einem Rückgang des Tonus, bzw. der Länge des Präparats auf Normalwert. Wenn der normale Tonus erreicht ist, fährt das Spiel der Peristaltik in der üblichen Weise fort. Nach Wegnahme des Drucks steigt der Tonus wieder an, um bei einer bestimmten Höhe konstant zu verharren. Nunmehr (*3*) wurde durch waschen mit Tyrodelösung versucht, das Histamin zu entfernen, was bekanntlich bei Ergotamin nicht möglich

ist. Dann Adrenalin (*4*) wieder in der Konzentration von $1/10^6$ mit dem Erfolg einer ganz gesetzmäßigen Hemmungswirkung der bei *5* angesetzten Dehnung identisch mit der in der Kurve 1.

Es ist bemerkenswert, daß bei Histamin im Gegensatz zu Ergotamin der hydrostatische Druck den Reiztonus aufhebt (vgl. Kurve 3 mit Kurve 2 b), und daß nach Aufhören des Druckes der Peristaltik der Tonus seiner früheren Höhe wieder zustrebt.



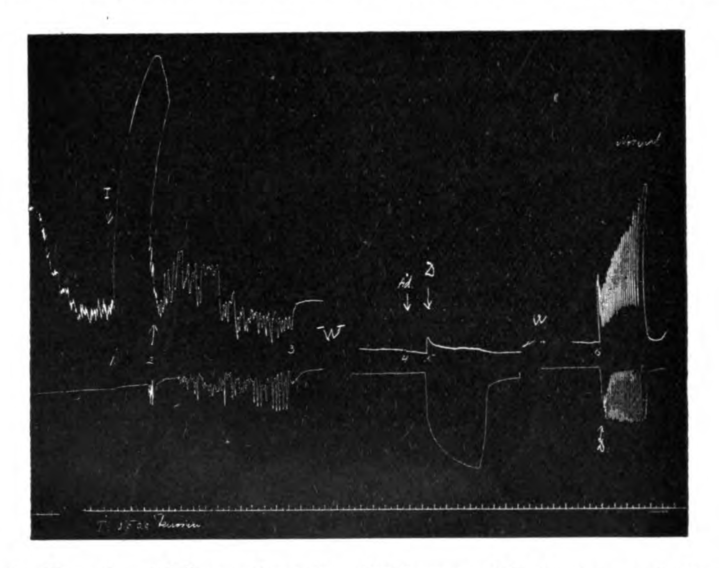
Kurve 3. Histamin-Adrenalin. *1* Histamin. *2* Dehnung, die Peristaltik beginnt schon am Gipfel der Histaminkontraktur. *3* Wechsel gegen Tyrode. *4* Adrenalin. *5* Dehnung.

D. Adrenalin und Tenosin.

Ich benützte das Tenosin, weil es eine Mischung zweier Sekalebasen darstellt, des Histamin und des Tyramin. Nachdem (Kurve 4) zuerst das gesetzmäßige Verhalten des Präparats gegenüber Adrenalin und Peristaltikreiz ermittelt war (nicht auf der Kurve), wurden den 100 ccm Außenflüssigkeit 0,5 ccm Tenosin-Ampulleninhalt zugesetzt (*1*). Es ergab sich wieder eine, schon am ungedehnten Präparat, maximale Tonuszunahme, die durch den Dehnungsreiz (*2*) unterbrochen wurde. Die darauf hin einsetzende Peristaltik war aber außerordentlich un-

regelmäßig, indem insbesondere Krampfzustände der Ringsmuskulatur noch in der Erschlaffungsperiode der Peristaltik einfielen.

Es kam also eine Art von Kolik, wie sie deutlich in der Kurve 4 (*2—3*) zum Ausdruck kommt. Nach einmaligem Waschen ergab die Adrenalinprobe den normalen Adrenalineffekt. Um nun weiter zu sehen, ob die Tenosinwirkung eine Dauerschädigung der normalen Peristaltik hervorgerufen hätte, wurde nach gründlichem Wegwaschen des Adrenalin ein Dehnungsreiz gesetzt (Kurve 4, *6*). der eine völlig normale Peristaltik ergab. Damit wird als Charak-



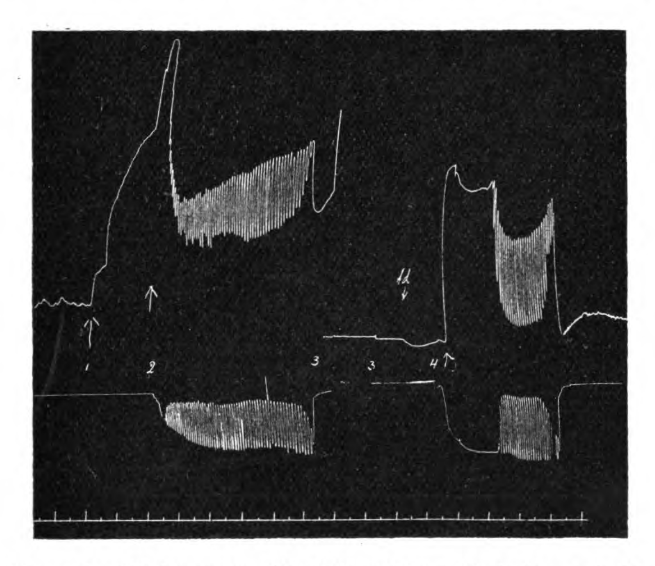
Kurve 4. Tenosin. *1* 0,5 ccm Tenosin. *2* Dehnung. *3* Entlastung und Waschen. *4* Adrenalin. *5* Dehnung. *6* Dehnung nach Waschen.

teristikum des Tenosin jene kolikartige Peristaltik zu bezeichnen sein, die, weil sie bei Histamin allein nicht auftrat, dem Tyraminanteil des Tenosins zukommt.

E. Mutterkorn.

Die wirksamsten Bestandteile des Mutterkorns zerfallen bekanntlich in die zwei Kategorien: Alkaloid (Ergotoxin) einerseits und andererseits in eine Reihe von niederen Basen, repräsentiert durch Histamin, Azetylcholin und Tyramin. Es wurden zunächst Versuche angestellt mit rein wässerigen Extrakten aus Mutterkorn, denen durch einen eingreifenden Reinigungsprozeß (Bleifällung) die gröbste Verunreinigung entzogen war. In Kurve 5 wurden bei *1* 0,5 ccm ent-

sprechend dem wirksamen Anteil von 1 g Mutterkorn-Rohdroge auf 100 ccm Außenflüssigkeit gegeben. Effekt sehr rasche Tonuszunahme, nach Art der Histaminwirkung, die durch Dehnung nur teilweise behoben wurde, aber doch in einen ganz regulären peristaltischen Reflex sich löste. Nach Aufhören des Drucks wieder Anstieg des Tonus. Es ist zu bemerken, daß kolikartige Erscheinungen bei dieser Peristaltik nicht auftraten. Nach einmaligem Wechsel in der Außenflüssigkeit wurde Adrenalin (*3*) in der üblichen Konzentration $1:10^6$ gegeben. Als nunmehr der Füllungsdruck (*4*) gegeben wurde, trat



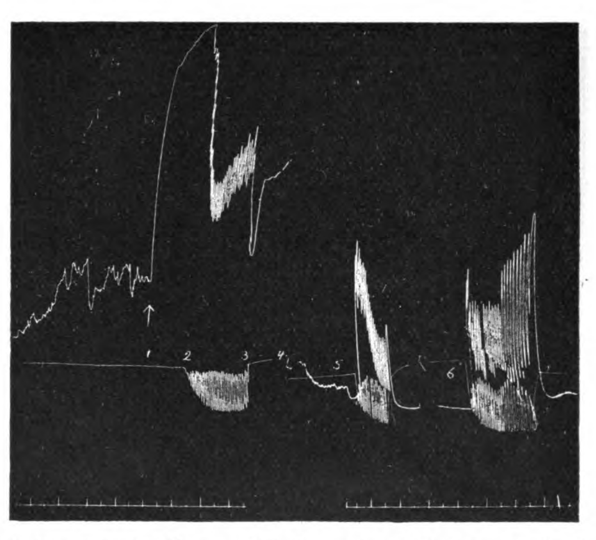
Kurve 5. Wirkung von frisch bereitetem Mutterkornextrakt.

zunächst eine sehr rasche einmalige Kontraktur auf, die sich bei bestehendem Druck erst allmählich in das Spiel der Peristaltik umsetzte. Aus dem Versuch ist zu entnehmen, daß in dem Extrakt die Ergotaminwirkung enthalten war, denn trotz Adrenalin trat unter Druck peristaltischer Reflex ein. Worauf das verzögerte Erscheinen dieses Peristaltikreflexes beruht, soll dahingestellt bleiben. Jedenfalls ergibt der Versuch, daß man bei meinem Verfahren neben den basischen Mutterkornanteilen (Kurve 5, *1*) auch die alkaloidischen nachweisen kann (Kurve 5, *4*).

F. Sekakornin.

Die vorige Versuchsreihe ergab die Möglichkeit mindestens den qualitativen Nachweis von Mutterkornbasen neben Alkaloiden, ich

habe das Prinzip deshalb auch auf ein bekanntas Handels-Galenikum ausgedehnt und das Sekakornin gewählt. Kurve 6 bei *1* wurden 0,2 ccm Sekakornin gegeben. Es verhält sich im großen und ganzen genau wie der genuine Extrakt, enthält also das Alkaloid. Auch die Tendenz zum Persistieren des Tonus ist vorhanden, sodaß man ebenfalls einen normalen Gehalt an Basen annehmen kann. Das sehr rasche Einsetzen der Tonuszunahme am noch ungedehnten Präparat deutet vielleicht auf einen besonders hohen Gehalt an Histamin.

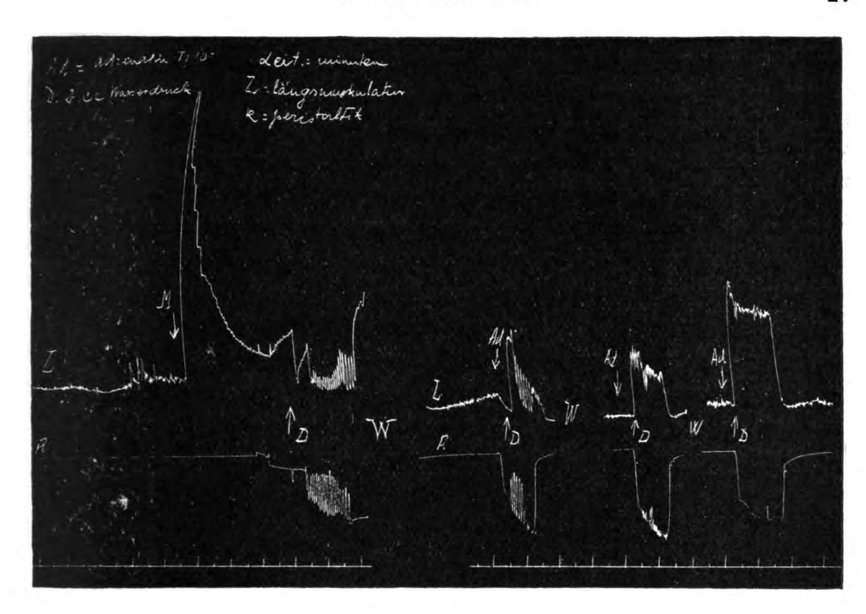


Kurve 6. Sekakornin. *1* 0,2 ccm Sekakornin. *2* Dehnung. *3* Dehnung ab. *4* Waschen. *5* Adrenalin und Dehnung. *6* Wiederholung von *5*.

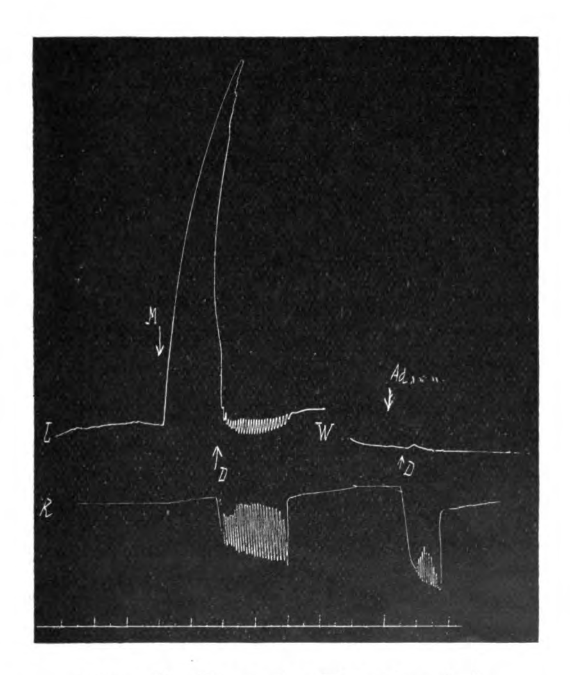
G. Quantitative Versuche.

Bei der praktischen Bewertung von Mutterkornpräparaten wäre es von Wichtigkeit zu ermitteln, ob die Alkaloide in ihnen in genügender Menge enthalten sind. Ich habe, um hier einen Einblick zu bekommen, mir Mischungen von Ergotoxin und Histamin hergestellt und ermittelt, welche Kombination eben gerade noch einen paradoxen Adrenalineffekt gibt.

Kurve 7 ist das Resultat einer Mischung gleicher Teile einer Lösung Ergotamin $1:2 \cdot 10^5$ und Histamin ebenfalls $1:2 \cdot 10^5$. Es ergab sich zunächst ein Wirkungsbild ganz wie in Kurve 5 und 6 (Mutterkorn). Durch einmaliges Waschen konnte der Histaminanteil der Kombination glatt entfernt werden (kein Tonus mehr) während die paradoxe Adrenalinwirkung auf die Peristaltik noch bestehen bleibt.



Kurve 7.



Kurve 8. Ergotamin : Histamin < 1 : 1.

Auch beim zweiten Waschen konnte so das Vorhandensein von Ergotamin noch nachgewiesen werden. Erst beim dritten Waschen werden normale Adrenalinbedingungen geschaffen. Dieser Wert ist als Grenzwert zu bezeichnen. Denn wenn man in dem Mischungsverhältnis und der relativen Konzentration des Ergotamin noch weiter heruntergeht, kann unter den Bedingungen des Versuchs die paradoxe Adrenalinwirkung nicht erzielt werden (Kurve 8), vielmehr bedingt dann das Adrenalin $1:10^6$ die übliche Lähmung des peristaltischen Reflexes. Ein derartiger Wert dürfte demnach als Grenzwert maßgebend sein für Versuche einer quantitativen Bestimmung von niederen Sekalebasen neben Alkaloiden mit biologischen Messungsmethoden am Darm. Der Weg sei hier bloß angedeutet, ob er gangbar ist, hängt von genaueren Studien der quantitativen Verhältnisse ab.

V.

Aus dem Pharmakologischen Institut der kgl. Universität zu Padua.

Der chemische Zustand des zirkulierenden Bleis.

Von

L. Scremin.

(Eingegangen am 13. IX. 1924.)

Der physikalische und chemische Zustand des im Körper zirkulierenden Bleis ist unbekannt. Der erste Untersucher, der hierüber schrieb, ist Gusserow. Er behauptete, daß der tatsächlich beobachtete hohe Bleigehalt der Knochen beim chronischen Saturnismus dadurch zustande käme, daß Blei das Calcium in den Knochensalzen vertreten könne, wofür mineralogische Analogien vorhanden waren. Einen Beweis für die Anschauung konnte er aber nicht beibringen[1]).

Kobert, gestützt auf Gusserow, hält es als feststehend, daß sich das Blei als Phosphat im Knochengewebe befindet[2]).

Gleichzeitig sprach Dauwe vom Blei, das als Albuminat im Subkutangewebe fixiert wäre, ein Ausdruck, den man auch bei anderen Versuchern findet[3]).

Straub gebrauchte in seinen wichtigen Untersuchungen über die chronische Bleivergiftung $PbCO_3$ und nahm vermutlich an, daß dieses Salz unverändert im Blutkreislauf bleibt[4]).

In letzter Zeit vermuteten Siccardi und Roncato, die sich mit der experimentellen Bleivergiftung durch endovenöse Injektionen von Bleiazetat beschäftigten, daß dieses sich in Chlorid verwandle, um später in der Leber sich zu metallischem Blei zu reduzieren, eine

1) Virchows Archiv 1861, S. 443ff.

2) Lehrbuch der Intoxikationen 1906, S. 375.

3) Archives Internationales de Pharmachodinamie 1907, S. 400. — Gadamer, Lehrbuch der chemischen Toxikologie 1924, S. 213.

4) Münchener mediz. Wochenschr. 1914, Hft. 1.

Annahme, die sie durch histologische Beobachtungen in der Leber zu stützen suchten[1]).

Die Forscher der letzten Zeit, die sich mit dem Saturnismus beschäftigten, Hanzlick bzw. Eisner[2]), erklären die Wirksamkeit der Jodtherapie im Saturnismus mit der Annahme, daß das zirkulierende Blei in unlösliches Jod. Blei übergeführt wird, eine Annahme, die mir jedoch nicht haltbar erscheint. Ich werde darauf gelegentlich zurückkommen.

Theoretische Betrachtungen.

Wenn man die Löslichkeit der Mineralsalze des Pb, die sich in unserem Organismus bilden können, vergleicht, ersieht man, daß die Phosphate, die Karbonate, die Sulfate am unlöslichsten sind.

Ohne hier die chemischen oder physikalischen letzten Zustände zu erörtern, die das Blei mit den protoplasmatischen lebenden Substanzen bilden kann, ist naheliegend unter den möglichen Salzformen die Bildung des Phosphates als die unvermeidlichste und überwiegendste anzunehmen, da dieses Salz wenigstens löslich ist, und außerdem die Menge der Phosphate im menschlichen Organismus die der Karbonate und Sulfate bei weitem überwiegt.

Theoretisch kann man dies auch mit der Tatsache in Übereinstimmung bringen, daß sich auch die Salze des Calciums und Magnetismus im Organismus zumeist in den unlöslichsten der möglichen Salzformen, und zwar als Karbonate und Phosphate, vorfinden.

Experimente im Unterhautgewebe.

Bei Gelegenheit meiner Studien über die Jodtherapie bei chronischer Bleivergiftung injizierte ich verschiedene Bleisalze in das Unterhautgewebe der Meerschweinchen. Als ich die Tiere nach verschiedenen Zeitabständen tötete, bemerkte ich, daß, während die Gefäßreaktion und die Ätzwirkung mit den verschiedenen angewandten Salzen variierten (je nach ihrer Löslichkeit und daher nach der Kationskonzentration), die Persistenz des Pb im Unterhautgewebe (durch H_2S entdeckt) von der Löslichkeit der primär angewandten Salze unabhängig war.

Die Technik war sehr einfach: das Tier war durch Entblutung getötet und die Haut von der Fascia muscularis getrennt. Auf dem Punkte,

1) Archivio di Fisiologia, luglio 1913, S. 327.

2) Hanzlick a. Presho, the Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1923, Bd. 21, Nr. 2, S. 123. — Eisner, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 102, Hft. 5/6. — Scremin, Ebenda 1923, S. 96ff.

wo die Injektion gemacht worden war, fand man gewöhnlich sowohl auf der Innenseite der Haut, als auch auf der Fascia muscularis einen weißen Fleck[1]), welcher sich mehr oder weniger schwärzte, wenn man durch ein darauf gestelltes Trichterchen einen Strom von H_2S gelangen ließ.

Wenn man gefärbte Salze, wie Bleijodid, Bleisulfid, Bleichromat, benutzt, verliert PbJ_2 in wenigen Tagen seine gelbe Farbe, während PbS nnd $PbCrO_4$ ihre schwarze bzw. orangegelbe Farbe sehr lange Zeit hindurch behalten.

Dies versteht man gut, wenn man annimmt, daß der weiße Fleck aus Bleiphosphat besteht. Die Ionenreaktion durch H_2S zeigt, daß das vorhandene Blei ionisierbar ist, es muß also als Bleisalz vorhanden sein. Es handelt sich um ein weißes Salz, wie das Phosphat eben ist. Während PbJ_2, das viel leichter löslich als das Phosphat, als Depot schnell seine Farbe verliert und sich chemisch umsetzt, bleiben PbS und das $PbCrO_4$, die fast so schwer löslich sind, wie das Phosphat, sehr lange unverändert liegen.

Meine chemischen Untersuchungen des Niederschlages im Gewebe brachten die Sicherheit, daß es sich zweifellos um einen Phosphatniederschlag handelt.

Die bekannteste und charakteristischste Reaktion für Phosphat ist die durch Ammoniummolybdat in salpetersaurer Lösung hervorgerufene Bildung des gelben Ammoniumphosphomolybdat.

Die Reaktion läßt sich nicht ohne weiteres für meine Zwecke benutzen, da die Gelbfärbung durch die HNO_3 (Xanthoproteinreaktion) die gelbe Ammoniumphosphomolybdatsfärbung verdecken kann.

Ich veränderte deshalb das Reagens insofern, als ich Salzsäure statt Salpetersäure benutzte, nachdem ich mich überzeugt hatte, daß das Bleiphosphat mit HCl und Ammoniummolybdat ebenfalls Ammoniumphosphomolybdat bildet, das in einem Überschuß von NH_3 sich löst.

Wenn man ein Paar Tropfen von konzentrierter oder wenig verdünnter HCl auf den weißen Fleck und gleich danach einige Tropfen von einer wässerigen Lösung[2]) des Ammoniummolybdat fallen läßt, erscheint sofort eine intensive gelbe Färbung, die sich durch einen Tropfen von NH_3 schwächt und zuletzt völlig verschwindet.

1) Dauwe führte den weißen Fleck auf Bleialbuminat, welches aus Azetat auf Kosten des Eiweißes gebildet wäre, zurück. Aber man weiß nicht, welcher Natur die Verbindungen des Pb mit Eiweißstoffen seien. Rona (Abderhaldens Handbuch 1910, Bd. 1, S. 688) sagt, daß bisweilen ein Zusatz von Natriumphosphat nötig ist, um den Niederschlag zu bekommen. In diesem Falle bildet sich sicherlich ein Bleiphosphat, das vielleicht Eiweiß mit sich reißt.

2) Ammoniummolybdat 4 g, H_2O 20 gm, NH_3 einige Tropfen.

Die gelbe Färbung ist also Ammoniumphosphomolybdat, der weiße Fleck war Bleiphosphat.

Der Einwand, daß die Gewebe selbst die Reaktion positiv geben, läßt sich leicht entkräften, indem man einen Versuch zum Vergleich, auf einer nicht mit Blei behandelten Stelle des Unterhautgewebes ausführt. In diesem Falle entsteht höchstens eine ganz schwache gelbliche Färbung mit großer Langsamkeit, und nirgends ist die Färbung so intensiv wie auf der Injektionsstelle.

Versuche in Serum und in Blutstrom.

Nachdem feststeht, daß der Lymphstrom durch seine Phosphate das injizierte Bleisalz in Bleiphosphat umwandelt, war noch zu erforschen, ob dieselbe Umwandlung auch im Blutstrom vor sich geht, bei direkter Einführung von Bleisalz. Ich studierte zunächst das Verhalten einiger schwerlöslicher Bleisalze, die ich in Suspension in Rinderserum einbrachte.

Die Menge Serum (150 ccm) die ich anwandte, enthielt immer einen Überschuß von $\overset{\cdots}{PO_4}$, so daß die Umwandlung der kleinen Mengen Bleisalz (PbJ_2, $PbCO_3$, $PbSO_4$) in Phosphat möglich wär. Von Zeit zu Zeit schüttelte ich die Mischung, welche ich bei 37°—40° während dreier Tage aufbewahrte, dekantierte das überstehende Serum, und wusch das Sediment sehr gründlich durch Wasser. Die Prüfung auf Phosphat lieferte immer die charakteristische gelbe Farbe.

Im Fall des PbJ_2 bemerkte man schon von Anfang an eine Farbeveränderung, von gelb zu weiß. Also, die Beisalze gehen in Blutserum in Vitro, indem sie mit den physiologischen Phosphaten reagieren, in Phosphat über.

Es ist anzunehmen, daß dieselbe Umwandlung auch im Plasma des zirkulierenden Blutes stattfinden wird. Um im lebenden Tiere diese Prüfung anzustellen, mußte ich Bedingungen schaffen, daß ich leicht das Bleisalz in ausreichender Menge finden konnte. Dabei mußte einmal ein rascher Tod des Tieres durch akute Vergiftung und andererseits die embolischen Erscheinungen und Blutkreislaufstillstand vermieden werden.

Ich wählte deshalb ein etwas unlöslicheres Salz, und injizierte es in Suspension in die Pfortader. Nach vorhergehender Laparotomie injizierte ich Suspensionen von PbJ_2, $PbSO_4$, $PbCrO_4$, in eine Verzweigung des mesenterialen Gefäßes gegen die Leber zu.

Die Salze blieben in der Leber liegen, wo sie keine Infarkte bildeten, die Tiere überlebten mehrere Tage, genügend, um die Untersuchungen ausführen zu können.

Ein Kaninchen, welchem etwa 0,8 PbJ_2 injiziert wurden, starb nach 4 Tagen: auf der ganzen Schnittfläche der Leber, waren weiße Körnchen zerstreut, welche schon durch die Farbe zeigten, daß das PbJ_2 verändert würde.

Die anderen Kaninchen, welchen $PbSO_4$ und $PbCO_3$ injiziert worden war, wurden nach 8—12 Tagen durch Verblutung getötet: ihre Lebern waren an einigen Stellen von weißen Körnchen durchsetzt.

Aus der zerschnittenen Leber nahm ich die Körnchen heraus, wusch sie gründlich, unter Entfernung der anhaftenden Gewebsreste.

Bei der Prüfung nach Ammoniummolybdat in Salpetersäurelösung erhielt ich die gelbe Färbung des Ammoniumsulphomolybdat. Nach Filtraten gab das gelbe Salz zwei Bleireaktionen: durch KI fällt Bleijodid, durch H_2S Schwefelblei.

Die Körnchen bestehen also aus Bleiphosphat.

Das Kaninchen, welchem $PbCrO_4$ injiziert wurde, starb nach 18 Tagen: auf der ganzen Schnittfläche waren orangegelbe Körnchen zerstreut. Man sieht, daß das $PbCrO_4$ unverändert geblieben war. Dieses Salz ist in Wirklichkeit weniger löslich als $PbCO_3$ und fast so schwer löslich wie das Phosphat.

Zusammenfassung.

Aus den theoretischen Betrachtungen, und den Erfahrungen an lebenden Tieren, darf man den Schluß ziehen, daß die Bleisalze, welche in den Organismus entweder durch Lymph- oder durch Blutbahnen aus hypodermischen oder aus intravenösen Injektionen eingeführt werden, sich in dem ersten Moment in Bleiphosphat umwandeln[1]. Die toxikologische Wirkung des Bleiphosphat ist auf den Pb kation zurückzuführen. Da das Bleiphosphat sehr wenig löslich und ionisierbar ist, ist die Wirkung — welche in Beziehung zur schwachen Konzentration des Kations steht — eine langsam hervortretende ($Pb_3(PO_4)_2$ ist löslich nur $1,3 \times 10^{-5}$ in 100 ccm).

Das Ganze stimmt gut mit den sehr bekannten Straubschen Versuchen überein, nach denen es nachgewiesen ist, daß im Mechanismus der Bleivergiftung es sich um minimale Insulten handelt, welche von minimalen zirkulierenden Bleimengen abhängen. Die wirksamen Mengen sind notwendigerweise sehr klein, da die Löslichkeit des Bleisalzes, aus welchen sie bestehen, sehr gering ist.

1) Es bleibt offen, welches Phosphat sich bildet. Es besteht Bildungsmöglichkeit von den zwei Phosphaten: prim. sec. neben dem tert., und die Bildung von doppelten Bleisalzen, welche aus Bleiphosphaten und Bleikarbonaten bestehen.

VI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München.

Zur Herzwirkung des Magnesiums.

Von

N. B. Dreyer (London).

(Mit 4 Kurven.)

(Eingegangen am 19. IX. 1924.)

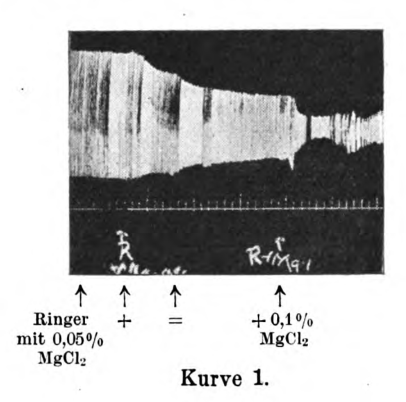
Gegenüber den Wirkungen einer Konzentrationsänderung des Ca oder K treten am anorganisch gespeisten, isolierten Herzen die Folgen einer Variation der übrigen Serumbestandteile stark in den Hintergrund. Es gilt dies auch für Mg, obwohl seine Konzentration im Serum fast den halben Betrag des Ca-Gehalts erreicht. So konnte nach Trendelenburg und Göbel[1]) der Magnesiumgehalt ihrer Tyrodelösung (mit 0,024 % $MgCl_2$) innerhalb weiter Grenzen ohne wesentliche Beeinflussung der Kontraktionshöhe verändert werden; Steigerung des Mg-Gehalts auf das 2—4fache bewirkte nur geringe, individuell sehr schwankende Erhöhung der Kontraktion; bei noch stärkerer Vermehrung des Mg-Gehalts wurde das Herz geschädigt.

Diese depressorische Wirkung höherer Magnesiumkonzentrationen ist auch bei anderen isolierten Organen festzustellen (Literatur bei Markwalder[2]) und bei Wiechmann[3])) und ist wohl in Parallele zu setzen zur Mg-Narkose des ganzen Tieres; hier wie dort ist der antagonistische Effekt des Ca charakteristisch.

Daneben scheint Mg aber auch dem Ca gleichsinnig, funktionssteigernd wirken zu können; so hebt es, wie Ca, die K-Lähmung des Skelettmuskels auf. Über eine entsprechende positive Wirkung am Herzen ist außer den obigen unsicheren Ergebnissen nichts berichtet. Die Wiederbelebung des K-vergifteten Froschherzens (in der Anordnung von Amsler) durch Mg ist Höber[4]) nicht gelungen.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1921, Bd. 89, S. 184.
2) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1917, Bd. 5, S. 150.
3) Arch. f. d. ges. Physiol. 1920, Bd. 182, S. 74.
4) Ebenda 1920, Bd. 182, S. 105.

Eine Prüfung dieser Punkte am Straubschen Herzpräparat führte zu folgenden Ergebnissen. An einem Herzen, das unter Ringerlösung von der üblichen Zusammensetzung 0,6 % NaCl, 0,01 % CaCl, 0,01 % KCl, 0,01 % $NaHCO_3$ arbeitet, ist bei Zusatz von Mg (unter entsprechender Verringerung des NaCl) von durchschnittlich 0,04 % $MgCl_2$ an eine deutliche Wirkung zu bemerken. Die Wirkung ist eine doppelte, eine systolische und eine diastolische (s. Kurve 1):

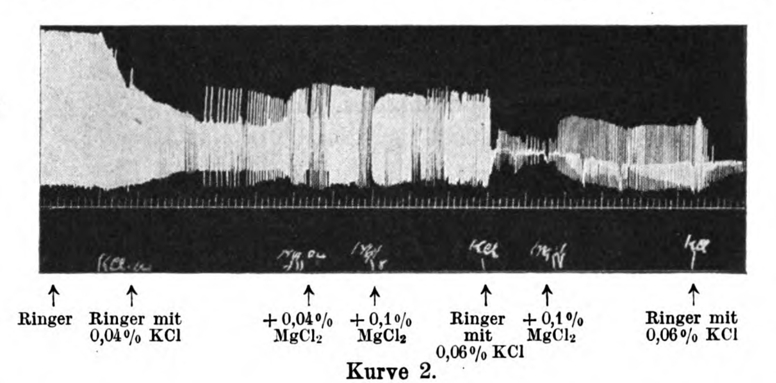


Kurve 1.

Die Kontraktionsfähigkeit wird von 0,04 % an zunehmend schwächer und erlischt bei etwa 0,2 %; die Fußpunkte der Kurve dagegen rücken mit steigendem Mg-Gehalt höher, so daß der endliche Stillstand in Mittelstellung erfolgt. Reine isotonische $MgCl_2$-Lösung (0,66 %) bewirkt maximale Kontraktur. Die Erscheinungen sind durch Ringer vollkommen reversibel. Sie können ohne jede Rhythmusstörung verlaufen; gewöhnlich kommt es aber in den Konzentrationen über 0,1 %, unter vorausgehendem Alternans zur Halbierung mit sekundärer Kontraktionserhöhung.

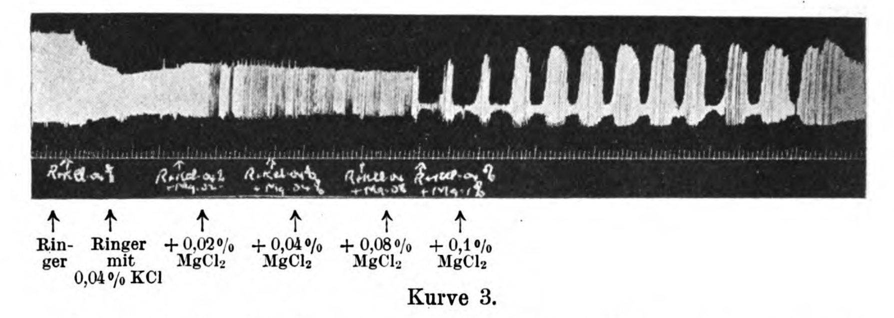
Die Mg-Wirkung auf die Systole war rein depressorisch, in keinem der zahlreichen Versuche wurde unter der Bedingung der obigen Ringerlösung bei Mg-Zugabe eine primäre Verstärkung der Kontraktionen gesehen. Auch auf die Hypodynamie durch Unterdosierung oder durch Weglassen des Ca aus der Ringerlösung wirkt Mg in keinen Konzentrationen erholend. Wird dagegen die Systole durch Erhöhung des K-Gehalts der Nährlösung herabgedrückt, so bewirkt Mg regelmäßig eine deutliche Besserung, wenn auch keine vollständige Wiederherstellung der Kontraktionsfähigkeit (s. Kurve 2). Auch die Andeutungen von Kontraktionserhöhung, die Trendelenburg und Göbel bei Magnesiumzusatz beobachteten, waren wohl

durch den relativ hohen KCl-Gehalt ihrer Nährlösung (0,042 % KCl) bedingt. Einigemal kamen unter der Bedingung gleichzeitig erhöhten



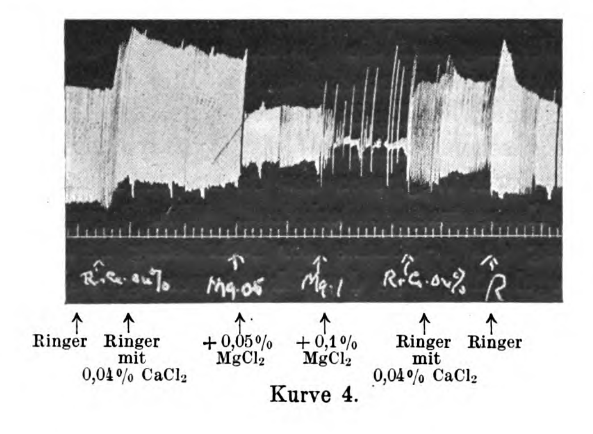
Kurve 2.

K- und Mg-Gehalts die entgegengesetzten Wirkungsmöglichkeiten des Mg in merkwürdig periodischem Wechsel zur Geltung (s. Kurve 3).



Kurve 3.

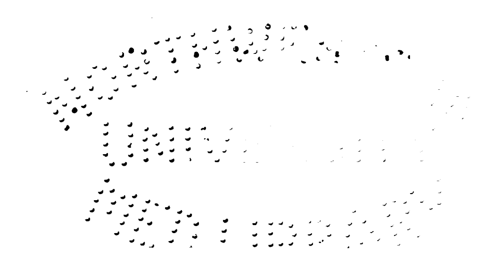
Andererseits ist die depressorische Wirkung des Mg um so deutlicher, je höher der Ca-Gehalt der Nährlösung ist (s. Kurve 4).



Kurve 4.

Mg wirkt also bei vorwiegendem Ca dem Ca, bei vorwiegendem K dem K entgegen, erweist somit auch am Herzen seine Mittelstellung zwischen Alkalien und Erdalkalien. Im Gegensatz zu den beiden extremen Balancestoffen des Serums K und Ca wirkt Mg gewissermaßen durch Belastung im Schwerpunkt einer Verschiebung der Gleichgewichtslage entgegen. Diese physiologische Mittelstellung läßt auch verstehen, weshalb Mg ohne merkliche Folgeerscheinungen aus mittels K/Ca equilibrierten Nährlösungen weggelassen werden kann.

Die schwache, dem Ca gleichartige Wirkung des Mg auf die Diastole zeigt keine analoge Wandelbarkeit, sie ist bei K-Unterschuß wie Ca-Überschuß vorhanden. Es weist dies auf eine gewisse Selbständigkeit, jedenfalls selbständige Variationsmöglichkeit des systolischen und diastolischen Prozesses hin. Diese Selbständigkeit beider Vorgänge läßt sich auch mittels anderer zweiwertiger Kationen zeigen. Ersetzt man Ca durch Sr oder Ba, so nimmt die Einschränkung der Diastole in der Reihenfolge Ca $<$ Sr $\ll$ Ba zu, die Kontraktionsfähigkeit dagegen in der Reihenfolge Ca $>$ Sr $\gg$ Ba ab. Von Sr ist zur Erreichung gleicher Kontraktionsfähigkeit etwa die doppelte molare Menge notwendig, wie von Ca; Ba ist in keiner Konzentration imstande, das Ca in der Ringerlösung zu vertreten; die molaren Verhältnisse, in denen die 3 Kationen hinsichtlich der Einschränkung der Diastole gleich stark wirken, lassen sich etwa mit folgenden Zahlen angeben: 8Ca = 4Sr = 1Ba.



VII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Kristiania.

Über Allylbenzoylekgonin und Benzylbenzoylekgonin.

Von

E. Poulsson und G. Weidemann.

(Eingegangen am 2. IX. 1924.)

Im Kokain (Methylbenzoylekgonin) liegt die Bedeutung der Methylgruppe bekanntlich nur darin, daß sie das Karboxyl des Ekgonins esterifiziert, und sie kann, ohne daß das Anästhesierungsvermögen leidet, durch andere Alkoholradikale, z. B. Äthyl, Propyl, Isopropyl usw. ersetzt werden. Diese homologen Kokaine besitzen alle die typischen Kokainwirkungen, auch in quantitativer Hinsicht.

Verbindungen mit ungesättigten Radikalen, z. B. Allyl, oder mit aromatischen Alkoholen scheinen bisher nicht bekannt zu sein. Wir haben zwei derartige Ester dargestellt und die Wirkungen untersucht.

I. Darstellung des Allylbenzoylekgonins und des Benzylbenzoylekgonins.

Diese Ester ließen sich nicht nach der gewöhnlichen Methode — Einleitung von trockenem Salzsäuregas in einer Lösung von Benzoylekgonin in dem betreffenden Alkohol — gewinnen. Mit Allylalkohol reagiert die Salzsäure unter Bildung chlorhaltiger Additionsprodukte und im Benzylalkohol ist das Benzoylekgoninhydrochlorid fast unlöslich, die Esterifizierung gelingt daher nicht. Nach der von W. Merck[1]) zur Gewinnung des Äthylbenzoylekgonins angegebenen Methode ging aber die Darstellung der neuen Ester leicht.

1) W. Merck, Berl. Ber. 1885, Bd. 18, S. 2953.

Allylbenzoylekgonin.

5 g wasserfreies Benzoylekgonin wurde im Mörser mit 4 ccm Allyljodid verrieben, das Gemisch in zugeschmolzenem Rohr 4 Stunden auf 105° erhitzt, und das braungefärbte Reaktionsprodukt in kochendem Alkohol gelöst. Beim Erkalten wurden 6,1 g schön krystallisiertes, fast farbloses Hydrojodid erhalten. Schmelzpunkt der umkrystallisierten Substanz 182°.

0,2972 g ergaben 0,1508 g AgJ = 27,41 % J.
Berechnet für: $C_{19}H_{23}NO_4 \cdot HJ$ = 27,78 » »

Auf Zusatz von Sodalösung zur wässerigen Lösung des Hydrojodids fiel das freie Alkaloid als ölige Tropfen aus, die im Laufe einiger Stunden krystallinisch erstarrten. Schmelzpunkt nach Umkrystallisieren aus 50%igem Alkohol 98°. Das Alkaloid ist in Wasser fast unlöslich, in den gewöhnlichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich.

0,1800 g ergaben 0,1132 g H_2O und 0,4552 g CO_2 = 7,04 % H und 68,99 % C.
0,2618 g ergaben bei 17° und 770 mm Hg-Druck 9,2 ccm = 4,25 % N.
Berechnet für: $C_{19}H_{23}NO_4$: 69,30 % C, 6,99 % H und 4,26 % N.

Eine absolut-alkoholische Lösung, in 100 ccm 1,50 g Alkaloid enthaltend, drehte bei T = 20° in 200 mm Rohr 0,93° nach links:

$$[\alpha]_D = \div 31,0.$$

Zur Gewinnung des Hydrochlorids, das sich wegen leichter Wasserlöslichkeit für Tierversuche besser als das schwer lösliche Hydrojodid eignete, wurde die Base in der berechneten Menge absolutalkoholischen Salzsäure gelöst und die Lösung mit trockenem Äther versetzt. Das ausgeschiedene krystallinische Salz wurde durch Lösen in absolutem Alkohol und Fällen mit trockenem Äther gereinigt. Schmelzpunkt 176°. Sehr leicht in Wasser löslich. Aus 10 g Benzoylekgonin wurde 8,2 g des reinen Hydrochlorids erhalten, d. h. 65 % der theoretischen Ausbeute.

0,4958 g gaben 0,1954 g AgCl = 9,76 % Cl.
Berechnet für: $C_{19}H_{23}NO_4 \cdot HCl$ = 9,71 » »

Eine absolut-alkoholische Lösung, in 100 ccm 1,491 g des Hydrochlorids enthaltend, drehte bei T = 22° in 200 mm Rohr 1,04° nach links:

$$[\alpha]_D = \div 37,3.$$

Benzylbenzoylekgonin.

10 g wasserfreies Benzoylekgonin wurden mit 5 ccm Benzylchlorid sorgfältig verrieben und im zugeschmolzenen Rohr auf 110° erhitzt. Es resultierte zunächst eine zähe Flüssigkeit, in welcher nach 1 Stunde einige Krystalle zu sehen waren und nach 4 Stunden war die Masse krystallinisch erstarrt. Aus dem nach Erkalten gepulverten Gemisch wurde das überschüssige Benzylchlorid durch dreimaliges Auskochen mit trockenem Äther entfernt, und das reine, gut krystallisierende Hydrochlorid (Schmelzpunkt 123°) durch Umkrystallisieren aus kochendem Azeton erhalten. Es ist in Wasser und Alkohol leicht löslich, in Äther und Petroläther fast unlöslich. Die Ausbeute war 11 g = etwa 80% der Theorie.

0,3163 g gaben 0,1081 g AgCl = 8,46% Cl.
0,3602 » » 0,1214 » » = 8,35 » »
Berechnet für: $C_{23}H_{25}NO_4 \cdot HCl$ = 8,54 » »

Eine absolut-alkoholische Lösung, in 100 ccm 1,354 g enthaltend, drehte bei T = 21° in 200 mm Rohr 0,50° nach links.

$$[\alpha]_D = \div 18,5.$$

Das freie Alkaloid wurde durch Versetzen der wässerigen Hydrochloridlösung mit Ammoniak- oder Sodalösung als zähes, in Wasser unlösliches, in Alkohol und in Äther leicht lösliches Öl erhalten. Verschiedene Krystallisationsversuche waren erfolglos.

0,2020 g gaben 0,1174 g H_2O und 0,5344 g CO_2 = 6,51% H und 72,18% C.
0,3000 g gaben bei 16° und 770 mm Hg-Druck 8,8 ccm N = 3,45% N.
Berechnet für: $C_{23}H_{25}NO_4$: 72,79% C, 6.58% H und 3,69% H.

Eine absolut-alkoholische Lösung, in 100 ccm 2,04 g Alkaloid enthaltend, drehte bei T = 22° in 200 mm 1,10° nach links:

$$[\alpha]_D = \div 27,0.$$

II. Wirkungen der neuen Ester.

Resorptive Wirkung.

Sowohl das Allylbenzoylekgonin wie das Benzylbenzoylekgonin rufen bei verschiedenen Versuchstieren (Frosch, Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen) das bekannte Bild der Kokainvergiftung hervor. Auch in bezug auf die Größe der tödlichen Gaben war zwischen der Allylverbindung und dem gewöhnlichen Kokain kein deutlicher Unterschied zu finden. Der Benzylester schien bei Fröschen, Ratten (sub-

kutan) und Kaninchen (5 %ige Lösung intravenös) injiziert ebenfalls die gleiche Giftigkeit wie das Kokain zu besitzen. Meerschweinchen zeigten aber eine auffallende Resistenz. Die tödliche Kokaingabe ist für diese Tiere nach Fischer[1]) und nach Grode[2]) samt nach Aducco[3]): 20—40 mg pro Kilo.

Wir stellten an Meerschweinchen folgende Versuche an:

Kokain, 5 %ige Lösung subkutan injiziert.

1. 40 mg pro Kilo. Heftige aber kurzdauernde Krämpfe. Erholung.
2. 40 » » ». Heftige Krämpfe. Tod.

Benzylbenzoylekgonin, 5 %ige Lösung subkutan injiziert.

1. 40 mg pro Kilo. Keine deutliche Vergiftung.
2. 60 » » ». Kurzdauernde Krämpfe. Erholung.
3. 80 » » ». Fast keine Wirkung.
4. 80 » » ». Exaltation und erhöhte Reflexerregbarkeit. Erholung.
5. 90 » » ». Leichte Lähmung, Krämpfe nicht beobachtet. Erholung.
6. 100 » » ». Starke Krämpfe. Erholung.
7. 120 » » ». » ». ».
8. 120 » » ». » ». Tod.
9. 150 » » ». » ». ».

Lokalanästhesierende Wirkung.

Zahlreiche Versuche an der Kaninchencornea ergaben, daß der Allyl- und der Benzylester beide stärker anästhesierend sind als das Kokain. Der Benzylester verursachte in 5 %iger Lösung starke Reizung, Schwellung und Injektion der Conjunctiva. Die schwächste noch wirksame Konzentration war bei wiederholter Instillation für die Allylverbindung $^1/_4$ %. Kokain wirkte in gleicher Verdünnung nicht. Es wurde auf komplette Kornealanästhesie (s. unten) geprüft.

Die Ergebnisse der Kaninchenversuche sind hier nur kurz referiert, weil Herr Prof. Dr. Sigurd Hagen, Direktor der Augenklinik des hiesigen Reichsspitals, die Freundlichkeit hatte, die Wirkungen des Allylbenzoylekgonins an menschlichen Augen eingehend zu prüfen[4]). Mit seiner Erlaubnis werden die Hauptresultate hier referiert. Die Kornealanästhesie wurde durch Berührung mit einem Glasstab ge-

1) C. Fischer, Diss., Berlin 1903 und Monatsschr. f. prakt. Tierheilk. 1904, Bd. 15, S. 145.

2) J. Grode, Dieses Archiv 1912, Bd. 67, S. 172.

3) V. Aducco, Comm. Scient. della R. Acad. dei Fisiocritici di Sciena, 10. Mai 1894.

4) Prof. Hagen wird seine Erfahrungen in einer klinischen Zeitschrift veröffentlichen.

prüft. Wenn die Hornhaut ohne Reaktion ein wenig eingedrückt werden konnte, wurde die Anästhesie als komplett bezeichnet, als inkomplett, wenn nur eine leichte Berührung reaktionslos verlief. Es zeigten sich bei dieser Prüfung große individuelle Variationen. Zuverlässiger erschien die Konjunktivalanästhesie. Die Prüfung geschah in der Weise, daß dicht am Hornhautrand eine Konjunktivalfalte mit einer feinen Pinzette so gefaßt wurde, daß der Bulbus leicht seitlich hin und her bewegt werden konnte. Trat keine Reaktion ein, wurde die Konjunktivalanästhesie als komplett gerechnet, sonst als inkomplett. Es wurde gefunden, daß wiederholte Einträufelungen einer $^1/_2{}^0/_0$igen Lösung des Allylesters eine kurzdauernde komplette Konjunktivalanästhesie bewirkten, Kokainlösungen gleicher Konzentration aber nicht.

Die Dauer der Anästhesie nach wiederholter Instillation einer $5\,^0/_0$igen Lösung der beiden Alkaloide wurde an 13 Versuchspersonen, meist medizinischen Studenten, untersucht. Die Resultate sind aus folgender Tabelle ersichtlich:

Name der Substanz	Kornealanästhesie in Minuten	Konjunktivalanästhesie in Minuten
Allylbenzoylekgonin	12—22	18—50
Kokain	5—11	8—22

Die Allylverbindung erweiterte die Pupille bedeutend weniger als das Kokain. Der initiale Schmerz und die Injektion waren etwas mehr hervortretend, genaue Untersuchung (Spaltlampe, Kornealmikroskop) ergab jedoch keine Schädigung des Hornhautepithels. Der intraokuläre Druck wurde nicht erhöht. Bei 25 Augenoperationen zeigte sich der Allylester dem Kokain bedeutend überlegen.

VIII.

Aus der Medizinischen Klinik Würzburg.

Untersuchungen am Knochenmarksvenenblut des Hundes.

I. Die Wirkung des Adrenalins auf das Blutbild.

Von

Rudolf Schoen und Else Berchtold.

(Mit 3 Abbildungen.)

(Eingegangen am 13. IX. 1924.)

Bei Veränderungen des Blutbildes erhebt sich stets die Frage, ob sie durch Einwirkung auf die blutbildenden Organe oder lediglich durch Wechsel in der Blutverteilung verursacht werden. Die Entscheidung darüber ist besonders dann nicht leicht, wenn es sich um rasch abklingende Reaktionen auf Stoffe wie das Adrenalin handelt, deren Gefäß- und Blutdruckwirkung ganz im Vordergrund steht. Beim Adrenalin wurde die Entscheidung durch Untersuchung des Blutes verschiedener Gefäßgebiete zu treffen versucht (Walterhöfer 1); aber auch durch den Nachweis des gleichsinnigen Verhaltens verschiedener Gefäße läßt sich eine direkte Wirkung des Adrenalins auf das Knochenmark nicht beweisen. Die Kenntnis von Veränderungen der Blutbildungsstätten vermittelt lediglich das daraus abfließende Blut, welches beim Knochenmark im wesentlichen den Weg durch die V. nutritia des betreffenden Knochens nimmt.

Daß wir bisher fast nichts über die Physiologie und Pharmakologie des Knochenmarks wissen, hat seinen Grund hauptsächlich in methodischen Schwierigkeiten. Die histologische Untersuchung zeigt nur Endzustände, keine rasch vorübergehenden Erscheinungen. Um solche erfassen zu können, müßte es gelingen, fortlaufend Proben des die V. nutritia durchfließenden Blutes aus dem Knochenmark zu entnehmen.

Die Punktion der V. nutritia ist zuerst von Ascoli [1900 (2)], dann von Franz Müller [1901 (3)] ausgeführt und seither nicht wiederholt

worden. Auf Anregung von Herrn Prof. Morawitz haben wir — unterstützt durch eine schriftliche Mitteilung von Prof. Fr. Müller[1]) — die Methode wieder aufgenommen und für fortlaufende Untersuchungen ausgebaut. Anatomische Vorstudien an Hunden zeigten, daß die V. nutritia tibiae das einzige operativ freizulegende Knochengefäß ist, welches bei großen Tieren die Punktion mit feinsten Nadeln eben erlaubt. Das gleiche Gefäß wurde auch von den früheren Untersuchern benützt. Die operative Freilegung des Gefäßes und die Punktion sind recht schwierig; das Vorgehen bedurfte genauer Ausarbeitung; Fehlschläge waren am Anfang häufig. Es ist jedoch gelungen, eine Reihe von Versuchen einwandfrei durchzuführen.

Zweck der folgenden Untersuchungen war zunächst die Brauchbarkeit der Methode daraufhin zu prüfen, ob sich am normalen Tier ein konstanter Unterschied in der Zusammensetzung des Knochenmarksblutes gegenüber dem Körperkreislauf nachweisen läßt. Als zweite Frage sollte untersucht werden, ob das Adrenalin eine direkte Wirkung auf das Knochenmark ausübt und welcher Anteil dieser an der Wirkung auf das Blutbild überhaupt zukommt. Darüberhinaus wurde erhofft Einblicke in die die Abgabe von Knochenmarkselementen an das strömende Blut beeinflussenden Momente zu gewinnen.

Methodik.

Um günstige Versuchsbedingungen zu schaffen, wurden große Hunde von durchschnittlich 15 kg Gewicht verwandt, die gleichzeitig jung waren, also noch rotes Knochenmark in den großen Röhrenknochen erwarten ließen.

Die Operation fand in Urethannarkose, gelegentlich unter Zugabe von wenig Äther, statt. Nach Einbinden einer Kanüle in eine Jugularvene wurden in einem etwas außerhalb der vorderen Schienbeinkante verlaufenden Schnitt Haut und Faszien an der oberen Hälfte des Unterschenkels durchtrennt, danach der Musculus tibialis anterior und extensor digitorum pedis longus nacheinander freigelegt und der mittlere Teil unter sorgsamer Blutstillung reseziert; aus dem nun freiliegenden tiefen Gefäßnervenbündel wurde die V. tibialis anterior (der vor der Arterie liegende Venenstamm) mit ihren Seitenästen herauspräpariert und die V. nutritia tibiae bis zu ihrer Durchtrittsstelle durch die Membrana interossea nahe dem Foramen nutritium dargestellt; die distal und gegenüber der Knochenmarksvene einmündenden Äste wurden unterbunden. Peinliche Blutstillung war notwendig, besonders auch um Nachblutungen während der durch Adrenalin bedingten Blutdruckssteigerung zu vermeiden.

Die Punktion der V. nutritia wurde mit sehr fein ausgezogenen Glaskapillaren ausgeführt, welche von der Einmündungsstelle in die Hauptvene aus in das Gefäß eingestochen wurden. Die aufgezogenen geringen Blut-

---

1) Herrn Prof. Franz Müller sei an dieser Stelle unser bester Dank ausgesprochen.

mengen genügten eben zum Ausstrich, manchmal auch zum Vitalpräparat. Die Punktionsstelle blutete meist nicht nach; es konnten in der Regel eine größere Anzahl, bis zu 10 Punktionen, im Verlaufe eines Versuches nacheinander vorgenommen werden, ohne das zarte Gefäß zu zerreißen. Die Ausstriche wurden nach Pappenheim gefärbt und nach Schilling ausgezählt, mindestens bis zu 200 Zellen; die mit Toluidinblau gefärbten Vitalpräparate wurden sofort untersucht. Gleichzeitig mit der Punktion der Knochenmarksvene wurde Ohr(venen)blut entnommen (Ausstrich, Vitalfärbung, Leukocyten- und Erythrocytenzahl mit Bestimmung nach Bürker). Die Versuchsanordnung wechselte nach der Fragestellung im einzelnen; die Blutentnahmen erfolgten in verschiedenen zeitlichen Abständen vor und nach der intravenösen Injektion von Adrenalin (Suprarenin Höchst). Es wurden stets stark wirksame Adrenalinmengen (0,03—0,1 mg pro kg Gewicht) injiziert und die Wirkung an Puls, Atmung und Blutgefäßen der Operationsstelle verfolgt (zunächst Verlangsamung und Unregelmäßigkeit des Herzschlags und der Atmung, dann Beschleunigung; verstärkte kapilläre Blutungen). — Zu jedem Versuch diente ein Bein; zwei Versuche am gleichen Tier wurden hintereinander am nämlichen Tag ausgeführt, um einer Reaktion des Blutbilds auf die unvermeidliche Infektion zuvorzukommen.

Der Verlauf der V. nutritia tibiae war nicht bei allen Hunden (verschiedene Rassen) der gleiche. Die verschiedenen topographischen Verhältnisse werden durch die drei folgenden Skizzen veranschaulicht.

In Abb. A ist der häufigste und für die Punktion günstigste Verlauf gegeben; die Vene ist in ihrem Verlauf vom Foramen nutritium an sichtbar und mündet ziemlich rechtwinklig in die V. tibialis anterior.

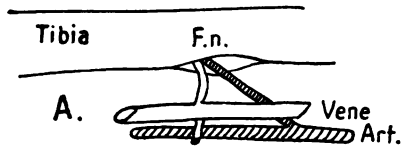


Abb. A. *F.n.* = Foramen nutritium.

In Abb. B verläuft die Vene spitzwinklig zur V. tibialis und ist in dem größeren, durch die Membrana interossea verdeckten Abschnitt nicht zu überblicken; die Punktion ist erschwert durch Unübersichtlichkeit und Kürze der punktierbaren Strecke.

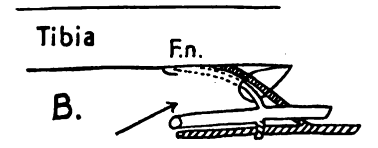


Abb. B. Verdeckt durch die Membrana interossea.

Abb. C stellt den absolut ungünstigen Fall dar, wo die Einmündung der Vene in die V. tibialis erst nach deren Durchtritt durch die Membrana interossea

erfolgt. Dieser Verlauf fand sich beiderseits bei einem Versuchstier (Doberman), das infolgedessen nicht verwandt werden konnte. In der Mehr-

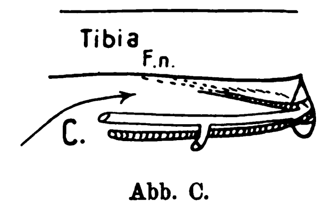


Abb. C.

zahl der Fälle lag der günstige Verlauf (Abb. A) vor, mehrmals zeigten beide Beine des gleichen Tieres verschiedene Anordnung (Abb. A und B). In jedem Falle wurde der Verlauf der punktierten Vene und ihre Identität durch die Sektion nachgeprüft, wobei auch das Knochenmark freigelegt und zum Teil mikroskopisch untersucht wurde. Im ganzen sind an 8 Hunden 15 Versuche ausgeführt worden; davon sind 5 fehlgeschlagen, 2 wegen anatomischer Abweichung des Venenverlaufs (Abb. C), 3 wegen technischer Fehler bei der Operation (Verletzung oder Verwechslung der V. nutritia). Die Fehlschläge beschränkten sich auf den ersten Teil der Versuchsreihe.

Ergebnisse.

Bei der Beurteilung der Leukocytenzahlen ist zu bedenken, daß die Narkose allein in der Regel eine beträchtliche Leukocytose verursacht. Wie am Kaninchen (Seyderhelm und Hohmann 4) findet sie sich auch beim Hund; z. B. stieg bei einem 8,5 kg schweren Tier die Zahl der weißen Blutkörperchen von 8100 nach Verabreichung von 1,0 g Urethan pro Kilogramm Gewicht in einstündigen Zwischenräumen auf 9600, 12300 und 15700. Dieser Umstand erklärt die meist erhöhten Ausgangswerte der Leukocytenzahl bei den folgenden Untersuchungen; da es sich dabei aber um die Beobachtung rasch eintretender und kurz dauernder Veränderungen handelt, kann diese Abweichung in Kauf genommen werden.

Unterschiede zwischen peripherem und Knochenmarksvenenblut.

Bekanntlich ist die Blutzusammensetzung in den verschiedenen Gefäßgebieten des Körperkreislaufs außerordentlich konstant. Wie Tabelle 1 zeigt, macht das Blut der V. nutritia davon eine Ausnahme.

Das Blut der V. nutritia enthält durchweg mehr Neutrophile und weniger Lymphocyten als das periphere Venenblut, ein Unterschied, welcher in den meisten Versuchen auftritt und außerhalb der Fehlergrenzen liegt. Das zweite konstante Merkmal ist der größere Anteil jugendlicher Zellformen an der Zusammensetzung der Neutrophilen.

Tabelle 1.

Vergleich zwischen Ohrvenen- und Knochenmarksvenenblut.

Versuch Nr.	Blutentnahme aus	Neutrophile in %	Jugendformen in %	Lymphocyten in %
1a	V. saphena	80	4	19
	V. nutritia	89	6	8
1b	Ohrvene	84	4	11
	V. nutritia	94	18	5
2b	Ohrvene	68	3	27
	V. nutritia	78	10	22
4a	Ohrvene	38	6	62
	V. nutritia	54	12	46
4b	Ohrvene	54	4	41
	V. nutritia	64	15	33
5a	Ohrvene	85	2	12
	V. nutritia	85	12	8
6a	Ohrvene	70	6	20
	V. nutritia	75	8	16
7b	Ohrvene	86	16	12
	V. nutritia	87	22	7
8a	Ohrvene	71	2	23
	V. nutritia	74	7	15

Dieses Bild entspricht den Vorstellungen, welche wir uns von dem Abflußgebiet des roten Knochenmarks machen. Auch das rote Blutbild zeigt bei Vitalfärbung (Versuch 7 und 8) in der V. nutritia zahlreiche Erythrocyten mit Vitalgranulationen, die im peripheren Blut nur vereinzelt gefunden wurden, und stellenweise Auftreten von Normoblasten. Quantitative Auszählung wurde nicht vorgenommen. In einzelnen Fällen fanden sich auch im peripheren Blut Normoblasten bei langer Versuchsdauer. Die Annahme Ascolis (2), daß ständig im Hundeblut (V. nutritia) Normoblasten vorkommen, können wir, ebenso wie Fr. Müller (3) nicht bestätigen. Zahlenmäßige Angaben über das von diesem Forscher in der Knochenvene gefundene Blutbild liegen uns zum Vergleich nicht vor.

Veränderungen des weißen Blutbildes nach Adrenalin.

Die Wirkung des Adrenalins auf das weiße Blutbild ist in einer großen Anzahl von Arbeiten untersucht worden, aber ein einheitliches Bild läßt sich daraus nicht gewinnen. Zum Teil mag dies an der Verwendung verschiedener Versuchstiere (Meerschweinchen, Hund, Ratte, Katze, Mensch), an verschiedener Dosierung des Adrenalins,

an intravenöser und subkutaner Zufuhr liegen; zum Teil auch an abweichender Technik der Blutentnahme und der Bewertung des Blutbilds. Aber abgesehen davon scheint das Adrenalin keine generell gleichmäßigen Blutveränderungen hervorzurufen.

Der erste Untersucher, Harvey (5), fand eine echte Lymphocytose auf Adrenalin; Bertelli, Falta und Schweeger (6) und später Scorczewski und Wasserberg (7) dagegen eine Leukocytose mit Neutrophilie; Schwenker und Schlecht (8) schlugen die Brücke zwischen diesen beiden Auffassungen, indem sie zuerst kurzdauernde Lymphocytose, dann bis zu 24 Stunden anhaltende Neutrophilie annahmen. Dieser zweiphasische Ablauf der Adrenalinleukocytosis wurde zeitlich besonders von Frey (9) genau bestimmt (und praktisch zur funktionellen Milzdiagnostik verwendet). Auch Port und Bruno (10), Friedberg (11), Billigheimer (17), Wollenberg (12) und Heß (13) fanden zwei Phasen der Adrenalinwirkung, jedoch nicht mit der strikten Gesetzmäßigkeit wie Frey. Kägi (14) konnte zwar regelmäßig eine Vermehrung der weißen Blutkörperchen nach Adrenalin, aber keinerlei Gesetzmäßigkeit in der Beteiligung der Lymphocyten und Neutrophilen nachweisen; auch Walterhöfer (1) fand im Ablauf der Adrenalinleukocytose nichts Gesetzmäßiges. Einer kritischen Beleuchtung, wie sie bei eingehender Würdigung der Literatur in den beiden letzten Arbeiten geübt wird, hält demnach die Annahme bestimmter, charakteristischer Veränderungen des Blutbildes durch Adrenalin, abgesehen von der Vermehrung der Leukocyten als solcher, nicht stand.

Es liegt nahe anzunehmen, daß die Inkonstanz der Adrenalinwirkung auf das weiße Blutbild Ausdruck der komplexen Natur dieser Wirkung ist, insofern, als sie sich aus verschiedenen Komponenten zusammensetzt. Die Frage ist noch unentschieden, ob Adrenalin überhaupt unmittelbar auf die Blutbildung einwirkt oder ob die beobachteten Wirkungen lediglich durch die starken Kreislaufsveränderungen (Blutdrucksteigerung, Gefäßverengerung) auf indirektem Wege zustande kommen. Es wurde nun versucht, durch fortlaufende Untersuchung des Blutes der V. nutritia tibiae den Einfluß des Adrenalins auf die Ausschwemmung von Knochenmarkselementen kennen zu lernen; gleichzeitig wurden die Veränderungen im peripheren Blut verfolgt, um aus dem Vergleich beider Blutbefunde entscheiden zu können, ob das Knochenmark in besonderer Weise beeinflußt wird. Voraussetzung für die Beurteilung ist die Kenntnis der normalen Unterschiede in der Zusammensetzung des Knochenmarks- und Körpervenenblutes.

a) Veränderungen der Leukocytenzahl im Ohrvenenblut.

Die Zunahme der Gesamtleukocytenzahl nach Adrenalin ist die einzige übereinstimmend gefundene Tatsache. Die im Ohrvenenblut gezählten Werte meiner Versuche sind in Tabelle 2 zusammengestellt; Zählung in der V. nutritia war technisch unmöglich.

Tabelle 2.

Verhalten der Leukocytenzahl im Ohrblut nach Adrenalin.

Versuch Nr.	Leukocyten vor der Injektion	mg Adrenalin/kg	Minuten nach der Injektion	Leukocytenzahl	Veränderung
6a	14 200	0,03 intravenös	3	32 400	Zunahme
			6	31 800	»
6b	36 800	0,04 intraarteriell	2	56 200	»
			10—38	30 800	Ausgangswert
	27 200	0,04 intraarteriell	3	39 600	»
			16	27 600	Zunahme
7a	40 100	0,05 intravenös	4	40 600	Unverändert
			15	39 000	»
	39 000	0,1 intravenös	9	45 400	Zunahme
			16	43 400	»
8b	20 100	0,04 intravenös	3	25 200	»
			7	17 200	Abnahme
2b	15 300	0,1 subkutan	5	17 200	Zunahme
5a	18 500	0,04 intravenös	4	14 800	Abnahme
			10	21 000	Zunahme
			20	24 800	»
1b	25 600	0,1 subkutan	5	18 500	Abnahme
4a	4 500	0,03 intravenös	10	2 200	»
4b	2 900	0,03 intravenös	3	1 400	»

Auch in der Mehrzahl der angeführten Versuche nimmt die Zahl der Leukocyten in den ersten Minuten nach der Injektion von Adrenalin zu; in einigen Fällen ist die Veränderung nur gering; im Fall 4 zeigt sich starke Verminderung der weißen Blutkörperchen, welche von Anfang an einen auffallend niedrigen Ausgangswert aufweisen; abgesehen von diesem Einzelfall ist die, unabhängig von der Dosis, mehr oder weniger ausgesprochene Leukocytose nach Adrenalin die Regel.

b) Veränderungen des weißen Blutbildes im Ohrvenenblut.

Die Veränderungen, welche das Ohrvenenblut nach Adrenalin erfährt, sind aus den Beispielen von Tabelle 3 zu ersehen.

Tabelle 3.

Verhalten des weißen Blutbildes im Ohrblut nach Adrenalin.

Versuch Nr.	Zeit der Entnahme	Neutrophile in %	Segmentkernige in %	Stabkernige in %	Myelocyten in %	Lymphocyten in %	Gesamtzahl
1a	vor der Injektion	80	76	4	—	19	14 800
	10 Minuten nach der Injektion .	87	77	8	2	11	—
4a	vor der Injektion	38	32	2	4	62	4 500
	10 Minuten nach der Injektion .	42	37	4	1	55	2 200
4b	vor der Injektion	54	50	4	—	41	2 900
	3 Minuten nach der Injektion .	34	28	2	4	60	1 400
5a	vor der Injektion	85	83	1	1	12	18 500
	4 Minuten nach der Injektion .	85	72	9	3	12	14 800
	20 Minuten nach der Injektion .	80	69	9	2	15	24 800
	6 Minuten nach 2. Injektion . .	83	72	9	2	14	28 800
6a	vor der Injektion	70	64	5	1	20	14 200
	3 Minuten nach der Injektion .	81	73	7	1	17	32 400
6b	vor der Injektion	78	74	3	1	15	36 800
	2 Minuten nach der Injektion .	80	76	2	2	10	56 200
	4 Minuten nach der Injektion .	81	74	5	2	10	30 800
	10 Minuten nach der Injektion .	79	74	2	3	10	—
	20 Minuten nach der Injektion .	80	74	3	3	10	28 600
	4 Minuten nach 2. Injektion . .	79	70	5	4	10	27 200
	3 Minuten nach 3. Injektion . .	82	70	6	6	9	39 600
7a	vor der Injektion	90	79	9	2	8	40 100
	4 Minuten nach der Injektion .	90	74	11	5	9	40 200
	10 Minuten nach der Injektion .	84	73	10	1	12	—

Wie aus der Tabelle hervorgeht, kann von einer einheitlichen Veränderung des Ohrvenenblutes nach Adrenalin nicht die Rede sein. Zum Teil findet sich Neutrophilie mit stärkerer Linksverschiebung

und Abnahme der Lymphocyten (1a, 4a, 6a) oder lediglich stärkere Linksverschiebung (5a, 6b), zum Teil umgekehrt Lymphocytose (4b, angedeutet 7a). Ein Zusammenhang mit den Veränderungen der Gesamtleukocytenzahl ist nicht ersichtlich.

c) Veränderungen des weißen Blutbildes in der V. nutritia.

Die Gesamtzahl der Leukocyten konnte nicht in der üblichen Weise in der Zählkammer bestimmt werden; nach Abschätzung aus dem Verhältnis der weißen zu den roten Zellen im Ausstrich darf angenommen werden, daß auch im Knochenmarksblut die Adrenalinleukocytose nachweisbar ist. Über das Verhalten des weißen Blutbildes im einzelnen orientiert die folgende Tabelle, welche 6 Versuche enthält.

Tabelle 4.

Verhalten des weißen Blutbildes der V. nutritia nach Adrenalin.

Versuch Nr.	Zeit der Entnahme	Neutrophile in %	Segmentkernige in %	Stabkernige in %	Myelocyten in %	Lymphocyten in %
1a	vor der Injektion . . .	85	79	5	1	8
	15 Minuten nach subkutaner Injektion. . . .	95	85	8	2	3
4b	vor der Injektion . . .	64	49	12	3	33
	3 Minuten nach der Injektion	67	58	9	1	29
5a	vor der Injektion . . .	85	73	10	2	8
	26 Minuten nach der Injektion	91	71	14	6	4
	6 Minuten nach der 2. Injektion	87	76	7	4	9
6a	vor der Injektion . . .	75	67	7	1	16
	2 Minuten nach der Injektion	83	69	11	3	14
	6 Minuten nach der Injektion	86	73	11	2	12
	7 Minuten nach der 2. Injektion	87	81	6	2	9
	19 Minuten nach der 2. Injektion	83	77	5	1	15
6b	vor der Injektion . . .	80	72	6	2	16
	2 Minuten nach der Injektion	85	73	10	2	12
	4 Minuten nach der Injektion	89	74	13	2	10
	6 Minuten nach der Injektion	93	72	14	7	4

Versuch Nr.	Zeit der Entnahme	Neutrophile in %	Segmentkernige in %	Stabkernige in %	Myelocyten in %	Lymphocyten in %
6b	10 Minuten nach der Injektion	91	63	14	14	8
	20 Minuten nach der Injektion	84	61	14	9	12
	4 Minuten nach der 2. Injektion	92	71	15	6	7
	6 Minuten nach der 2. Injektion	96	70	16	10	3
	3 Minuten nach der 3. Injektion	90	72	11	7	7
7a	vor der Injektion	89	72	12	5	8
	4 Minuten nach der Injektion	94	88	5	1	5
	12 Minuten nach der Injektion	96	83	9	4	4

Die Veränderungen im Blut der V. nutritia zeigen im Ganzen einen einheitlichen Ablauf. In allen Fällen nimmt die Zahl der Neutrophilen und der Anteil jugendlicher Zellen zu, das relative Verhältnis der Lymphocyten ab, sogar bei den in der Peripherie mit Lymphocytose regierenden Fällen 4b und 7a; bei diesen fehlt jedoch die Zunahme der Linksverschiebung. Die Veränderungen sind schon 2 Minuten nach der Injektion nachweisbar, in etwa 10 Minuten sind sie am größten, nach 20 Minuten ist der Ausgangswert noch nicht wieder ganz erreicht. Da stets maximal wirksame Adrenalinmengen verabreicht wurden, ist die im einzelnen angewandte Dosis belanglos. Die Wiederholung der Injektion vergrößert den Ausschlag (6b). Vergleichen wir bei gleichsinnig gerichteten Veränderungen in den Körpervenen und in der Knochenmarksvene (Versuch 1a, 5a, 6a und 6b) die Größe derselben in den beiden Gebieten, so zeigt sich jedesmal das Knochenmarksblut stärker verändert; es darf also in jedem Falle eine besondere Reaktion des Knochenmarks auf Adrenalin angenommen werden.

Veränderungen des roten Blutbildes nach Adrenalin.

Die Zahl der Erythrocyten ist deshalb von Interesse, weil sie Veränderungen der Blutkonzentration anzeigt; sie wurde von Schenk (15) und Heß (13) erhöht gefunden; aber nicht in einem die Adrenalinleukocytose erklärenden Maße. Kägi (14) und Hofmeier (16) konnten Veränderungen der Zahl der roten Blutkörperchen nicht finden. Die

sich aus unseren Versuchen ergebenden Werte sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5.

Wirkung des Adrenalins auf die Erythrocytenzahl (Ohrvenenblut).

Versuch Nr.	Erythrocytenzahl vor der Injektion	nach der Injektion	Zeit nach der Injektion in Minuten	Veränderung
1b	6,35	6,17	5	Abnahme
2b	7,11	6,75	5	»
4a	6,52	6,35	10	»
5a	5,36	5,48	10	Zunahme
6a	5,95	6,12	3	»
		6,19	6	»

Die Zahl der Erythrocyten zeigte keine gleichsinnige Veränderung nach Adrenalin; die Zunahme betrug bis zu 4%, die Abnahme bis 5%. Die Veränderungen der Blutkonzentration fallen demnach nicht ins Gewicht.

Wichtiger sind die qualitativen Veränderungen des roten Blutbildes. Die zahlenmäßigen Angaben in der folgenden Tabelle (Versuch 7a) für die Normoblasten sind auf die Leukocyten bezogen.

Tabelle 6.

Veränderungen des roten Blutbildes durch Adrenalin (Versuch 7a).

Zeit der Entnahme	Ohrvenenblut			Knochenmarksblut		
	Normoblasten in %	Polychromasie	Vitalgranulation	Normoblasten in %	Polychromasie	Vitalgranulation
Vorperiode	0	0	(+)	1	0	+
10 Minuten nach der Injektion	1	0	(+)	3	+	++
15 Minuten nach der Injektion	2	0		1	++	
8 Minuten nach der 2. Injektion	3	+	+	4	++	++
16 Minuten nach der 2. Injektion	4	+		3	++	

Im Blut der V. nutritia, das schon in der Norm gelegentlich kernhaltige und stets vitalgranulierte Erythrocyten enthält, tritt auf Adrenalin eine Vermehrung dieser Elemente ein, es findet sich deutliche Polychromasie. Im späteren Verlauf der Adrenalinwirkung werden diese Veränderungen auch im Körpervenenblut bemerkbar.

Erörterung der Ergebnisse.

Die Untersuchungen im peripheren Blut bestätigten das in der Regel erfolgende Auftreten einer Leukocytose nach Adrenalin; dabei ließen sich aber keine gesetzmäßigen Veränderungen des weißen Blutbildes im Sinne von Frey (9) und anderer nachweisen; das Charakteristikum der Veränderungen ist ihre Regellosigkeit; damit stimmen wir mit Kägi (14) und Walterhöfer (1) überein. Im Blut der Knochenvene dagegen traten charakteristische, sich stets wiederholende Veränderungen ein: Neutrophilie, Ausschwemmung jugendlicher Zellen der myeloischen Reihe wie der Erythrocyten und relative Verminderung der Lymphocyten. Diese Wirkung ist von der Allgemeinwirkung aufs Blut unabhängig, da sie auch bei ausgesprochener Lymphocytosis des peripheren Blutes zu beobachten war; natürlich ist die Zusammensetzung des Körperblutes auf die Beschaffenheit des Knochenvenenblutes nicht ohne Einfluß. Die normal bestehenden Unterschiede zwischen dem Blut der V. nutritia und demjenigen des Körperkreislaufes treten unter Adrenalin häufig in verstärktem Maße in Erscheinung.

Durch den Nachweis der Ausschwemmung unreifer Zellen in über die Norm erhöhtem Maße unter dem Einfluß der Adrenalinwirkung ist der Angriffspunkt des Adrenalins am Knochenmark erwiesen. Diese Wirkung ist mit der Allgemeinwirkung des Adrenalins zeitlich begrenzt. Der geringe Parallelismus zwischen dem Verhalten des Knochenmarksblutes und desjenigen des Körperkreislaufes zeigt, daß neben der direkten Wirkung auf die Blutbildungsstätten noch andere Einflüsse bestimmend an der Gestaltung des Blutbildes nach Adrenalin beteiligt sind.

Auf welchem Wege die erhöhte Ausschwemmung von Knochenmarkszellen durch Adrenalin zustande kommt, ob passiv durch Veränderung der Gefäßweite oder der Stromgeschwindigkeit oder aktiv durch direkten Angriff an den unter dem Einfluß von autonomen Nerven stehenden Blutbildungsstätten, soll Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Zusammenfassung.

1. Das Blut der V. nutritia tibiae beim Hund weist in der Norm konstante Unterschiede gegenüber dem Blut des Körperkreislaufes auf; sie bestehen in Überwiegen der Neutrophilen mit stärkerer Beteiligung von Jugendformen des myeloischen und erythropoetischen Apparates.

2. Unter Adrenalin tritt regelmäßig eine erhöhte Ausschwemmung von Neutrophilen und Jugendformen aus dem Knochenmark während

der Dauer der allgemeinen Adrenalinwirkung mit dem Höhepunkt in den ersten 10 Minuten ein.

3. In der Peripherie lassen sich außer einer Leukocytose konstante Veränderungen des Blutbildes durch Adrenalin nicht nachweisen.

4. Es wird eine direkte Beeinflussung des Knochenmarks durch Adrenalin angenommen; ob die vermehrte Zellausschwemmung durch direkten Reiz auf die Blutbildungsstätten oder durch veränderte Zirkulationsverhältnisse im Knochenmark zustande kommt, bleibt unentschieden.

Literatur.

1. Walterhöfer, Arch. f. klin. Med. 1921, Bd. 135, S. 208. — 2. Ascoli, Arch. f. mikr. Anat. 1900, Bd. 55, S. 426. — 3. Franz Müller, D. Medizinal-Zeitg. 1901, Nr. 30, zit. n. Virchows Arch. 1901, Bd. 164, S. 436. — 4. Seyderhelm und Hohmann, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1923, Bd. 100, S. 322. — 5. Harvey, Journ. of. Physiol. 1906, Bd. 35, S. 115. — 6. Bertelli, Falta und Schweeger, Zeitschr. f. klin. Med. 1910, Bd. 71, S. 23. — 7. Scorczewsky und Wasserberg, Zeitschr. f. exp. Path. 1912, Bd. 10, S. 330. — 8. Schwenker und Schlecht, Zeitschr. f. klin. Med. 1912, Bd. 76, S. 77. — 9. W. Frey, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1913, Bd. 2, S. 38. — 10. Port und Bruno, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1914, Bd. 76, S. 239. — 11. Friedberg, Monatschr. f. Kinderheilk. 1920, Bd. 18, S. 433. — 12. Wollenberg, Zeitschr. f. klin. Med. 1921, Bd. 92, S. 249. — 13. Heß, Arch. f. klin. Med. 1922, Bd. 141, S. 151. — 14. Kägi, Fol. hämatol. 1920, Bd. 25, S. 107. — 15. Schenk, D. med. Woch. 1920, Nr. 43. — 16. Hofmeier, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1923, Bd. 35, S. 191. — 17. Billigheimer, Archiv f. klin. Med. 1921, Bd. 136, S. 1.

IX.

Aus dem Pharmakologisch-pharmakognostischen Institut
der deutschen Universität in Prag.

Über Erregung der Wärmenerven durch Pharmaka.

Von

Dr. Z. Stary.

(Mit 6 Kurven.)

(Eingegangen am 1. IX. 1924.)

I.

Anläßlich der Untersuchung einer zur Behandlung von Rheumatismen bestimmten Baumwolle, die sich als mit Tinctura Capsici imprägniert erwies, wurde die Beachtung gemacht, daß eine weitgehend gereinigte, im wesentlichen aus Capsaicin bestehende Fraktion der Paprikafruchtwand in die Konjunktiva des Kaninchens eingebracht, keine Andeutung von Entzündungserscheinungen hervorrief, obwohl sie intensiv brennend schmeckte. Die erwähnte Baumwolle erzeugte auf die Haut gebracht in trocknem wie in feuchtem Zustande deutliches Wärmegefühl[1]).

Das Zusammentreffen von feurigem Geschmack und Erregung von Wärmeempfindung auf der äußeren Haut bei Abwesenheit von Entzündungserscheinungen legte den Gedanken nahe, daß der feurige Geschmack durch Erregung der Wärmenerven der Mundschleimhaut zustande kommen könnte.

Eine unmittelbar erregende Wirkung auf die Endigungen der Wärmenerven kommt wahrscheinlich vielen entzündungserregenden Substanzen zu und dürfte bei einigen von ihnen wie zum Beispiel beim Senföl in geeigneter Dosierung auch unabhängig von der Entzündungserregung zustande kommen können.

---

1) Ein derartiges Medikament mit genauer Angabe der Darstellung, beziehungsweise der Zusammensetzung wird als »ouate thermogenique« angeblich französischer Provenienz in einigen hiesigen Apotheken vorrätig gehalten.

Nicht allemal jedoch ist Entzündungserregung von gleichzeitiger Reizung der Wärmenerven begleitet, sondern wohl nur bei jener Gruppe zu der eben das Senföl gehört, von welcher angenommen wird[1]), die Entzündungserregung komme über eine Erregung der Schmerznerven zustande. Ich habe mich selbst überzeugt, daß Einreiben von Krotonöl zwar stark juckende, aber keine Wärmesensationen hervorruft, obwohl bald darauf mächtige Hyperämie des Versuchsfeldes mit nachfolgender Entzündung auftritt.

Bei den phlogistischen Mitteln der Senfölgruppe gelingt es aber zweifellos durch niedrige Konzentration und kurze Einwirkungsdauer die Wirkung auf die Erregung der Wärmenerven zu beschränken.

Eine 10%ige Lösung von Senföl in Olivenöl erzeugte auf die Haut des Unterarmes aufgestrichen zwar deutliches Brennen, doch war selbst nach 10 Minuten langer Einwirkungsdauer keine Hyperämie der betreffenden Hautstelle nachzuweisen. Eine solche trat aber verspätet ohne Wärmeempfindung auf und wurde erst am nächsten Tage bemerkt, als das Öl abgewaschen wurde. Auf Einbringen deutlich scharf schmeckender Senföllösungen in Olivenöl (1%ig) in den Konjunktivalsack reagieren Kaninchen zwar noch mit deutlichen Abwehr- und Abwischbewegungen, doch können hierbei keine Reizerscheinungen objektiv nachgewiesen werden. Erst auf Einbringen 2,5%iger Lösungen wurde Chemosis und Hyperämie beobachtet.

Erregung der Wärmenerven und Entzündung sind also nicht notwendig miteinander verknüpft und Hyperämie für sich allein braucht nicht immer mit deutlicher Wärmeempfindung verbunden zu sein, so daß bei hyperämisierend wirkenden Stoffen (Alkohol), die gleichzeitig Wärmeempfindung auf der Haut hervorrufen, auch an eine direkte Erregung der Wärmenerven gedacht werden kann.

Während es aber beim Senföl ohne weiteres gelingt, auch in verdünnter Lösung die feurig schmeckende und die Wärmeempfindung erregende Komponente unabhängig voneinander zur Darstellung zu bringen, erwies sich das Capsicum als nicht entzündungserregend. Auch Högyes[2]), der Einzige, der sich mit der Wirkung des Capsaicins experimentell beschäftigt hat, konnte in seinen vielfach variierten Versuchen niemals Entzündungserscheinungen im Gefolge der Beibringung von Capsaicin beobachten.

Es konnte angenommen werden, daß sich andre ähnlich schmeckende Drogen ähnlich verhalten. Diese Annahme führte zu den im folgen-

1) Vgl. Meyer-Gottlieb, Lehrbuch der Pharmakologie.

2) Vgl. Högyes, Dieses Archiv Bd. 9.

den beschriebenen Versuchen, durch welche festgestellt werden sollte, ob die scharf schmeckenden Bestandteile der Ingwerwurzel (Gingerol) des Pfeffers (Piperin), und der Paprika (Capsaicin) ohne Entzündungserregung Wärmeempfindung hervorrufen.

Es wäre dann die Deutung naheliegend, daß der feurige Geschmack, der nach den geltenden Anschauungen der Physiologie keine Qualität des Geschmacksinnes darstellt, durch die Erregung der Wärmenerven der Mundschleimhaut zustande kommt, wiewohl diese nach Goldscheider nicht gerade reich an Wärmenervenendigungen ist. Daß die feurige Sensation nichts mit den spezifischen Sinneselementen des Glossopharyngeus zu tun hat, geht auch daraus hervor, daß sie auch von Stellen der Mundschleimhaut vermittelt wird, welche keine Geschmacksknospen enthalten (z. B. von der Lippenschleimhaut). Die Empfindlichkeit der Mundschleimhaut gegen Wärmereize ist notorisch und sie scheint in dieser Beziehung jedenfalls mit genügender Empfindlichkeit ausgestattet zu sein, zumal ja auch andre die Wärmenerven erregenden Stoffe, z. B. starke wässerige Lösungen von Kohlensäure auf der Mundschleimhaut das Gefühl von Brennen hervorrufen. (Auch Alkohol schmeckt feurig.)

Im Anschluß an diese Untersuchungen habe ich auch die Wirkung der genannten drei Stoffe auf die Bewegung des überlebenden Darmes zu studieren versucht, da man sie in der Therapie bzw. Diätetik als Karminativa benützt und sie ihre Bedeutung in der Bromatik möglicherweise solchen Einwirkungen auf die Motilität des Darmrohrs verdanken könnten.

II.

Die experimentelle Entscheidung, ob den in Rede stehenden, brennend schmeckenden Verbindungen des Pflanzenreichs, dem Capsaicin, Gingerol und Piperin entzündungserregende Eigenschaften zu kommen und anderseits, ob sie auf die äußere Haut gebracht ohne gleichzeitige Hyperämieerzeugung, welche das Wärmegefühl erklären könnte, subjektiv Wärmeempfindung auslösen, ist nicht leicht wegen der nahezu vollständigen Unlöslichkeit dieser Stoffe in Wasser und des bemerkenswerten Umstandes, daß die Lösungen in Öl, welche für diese Versuche fast ausschließlich in Frage kämen, da sie Lösungen in Alkohol wegen seiner hyperämisierenden Eigenschaften von selbst verbieten, den feurigen Geschmack viel weniger und außerdem erst nach längerer Zeit zur Ausbildung kommen lassen. Auch mußte damit gerechnet werden, daß in öliger Lösung eine an sich entzündungerregende Substanz diese Eigenschaft weniger prompt

zur Geltung bringt. Es läßt sich aber zeigen, daß Senföl zu 5% in Olivenöl aufgelöst noch deutlich entzündungserregend wirksam ist, woraus hervorgeht, daß der eventuelle Fehler bei Verwendung öliger Lösungen nicht so weit geht, daß er eine Täuschung über die entzündungserregenden Eigenschaften zur Folge haben könnte. Ich habe mich aber nicht begnügt mit öligen Lösungen zu arbeiten, sondern habe für eine Reihe von Versuchen die Substanzen als solche, bzw. in Wasser suspendiert zur Anwendung gebracht.

Die zu den Versuchen verwendeten Präparate sind in folgender Weise hergestellt worden:

A. Capsaicin. Die fein gepulverte Fruchtwand von Capsicum annuum wurde in destilliertem Wasser eine Stunde lang gekocht und mit Kieselguhr klar abfiltriert. Der Rückstand wurde in ähnlicher Weise wiederholt ausgekocht, bis er keinen brennenden Geschmack mehr zeigte. Die vereinigten Extrakte wurden bis zur Sirupkonsistenz eingeengt, mit Kreide zu einem homogenen Brei angerührt und dann mit so viel Alkohol versetzt, daß ein Probefiltrat mit Alkohol keinen Niederschlag mehr ergab. Die alkoholische Lösung wurde hierauf abgesaugt, der Alkohol abdestilliert und der Rückstand zur Trockne eingedampft. Der Trockenrückstand wurde hierauf mit Wasser in einen Ätherextraktionsapparat nach Schacherl gebracht und so lange mit Äther extrahiert, bis die wässerige Schicht keinen brennenden Geschmack mehr zeigte. Die ätherische Lösung wurde hierauf abgedampft und das Capsaicin als gelbrote Substanz von schmierig-öliger Konsistenz erhalten. — Unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol, Äther und Olivenöl.

B. Piperin. Eine größere Menge Fructus Piperis nigri wurde gepulvert und mit der zehnfachen Menge 96%igen Alkohol durch 24 Stunden geschüttelt. Der Alkohol wurde abdestilliert. Der Rückstand der alkoholischen Lösung wurde zur Lösung der Harze mit 2 n Natriumhydroxydlösung verrieben, vom Ungelösten filtriert und gründlich gewaschen. Hierauf wurde der Rückstand getrocknet und wiederholt aus Alkohol umkrystallisiert. Weiße Krystalle, unlöslich in kaltem Wasser, ungelöst vollkommen geschmacklos, in öliger und besonders in alkoholischer Lösung von intensiv brennendem Geschmack.

C. Auch hier wurde die gepulverte Ingwerwurzel mit Alkohol durch 24 Stunden geschüttelt, der Extrakt abgesaugt, der Alkohol durch Abdestillieren und Abdampfen gründlich entfernt. Der Rückstand wurde mit Natronlauge extrahiert, worin sich das Gingerol löst. Die Lösung wurde mit Schwefelsäure angesäuert. Es entstand

ein dicker, weißer, in Äther löslicher Niederschlag. Im Schacherlapparat wurde nach eintägiger Extraktion eine dunkelrote ätherische Lösung erhalten, welche nach Abdampfen des Äthers das Gingerol hinterließ. Braune, zäh schmierige Substanz von brennendem Geschmack und charakteristischem Ingwergeruch. Löslich in Öl, Alkohol und Äther. Unlöslich in Wasser.

Zur Prüfung auf entzündungserregende Eigenschaften wurden die Substanzen in den Konjunktivalsack von Kaninchen eingebracht, ferner unter die Haut der Schenkelbeuge und ins Peritoneum von Meerschweinchen in wässeriger Suspension eingespritzt. Schließlich habe ich sie auch an mir selbst nach dem Verfahren der intrakutanen Tuberkulinimpfung nach Pirquet appliziert. In allen diesen Fällen wurden keine Anzeichen von Entzündung beobachtet.

1. Weder die 5%igen öligen Lösungen noch das Einbringen der Substanzen selbst hat beim Kaninchen zu einer entzündlichen Schwellung der Konjunktivalschleimhaut kaum zu einer Rötung geführt.

2. Die intraperitoneal injizierte 5%ige Aufschwemmung der drei Präparate in einer Menge von 1 ccm war vollkommen reizlos. Die Tiere wurden am folgenden Tage getötet. Bei der Sektion der Bauchhöhle zeigten sich nicht die geringsten Spuren einer entzündlichen Reizung.

3. Nach der Injektion unter die Haut der Schenkelbeuge gleichkonzentrierter Lösungen wurde nur einmal beim Capsaicin eine Induration beobachtet, die aber bei der Wiederholung des Versuches ausblieb.

4. Wurden die Substanzen nach dem Verfahren von Pirquet in die Haut eingedrückt, so zeigte sich bei keiner von ihnen ein entzündlicher roter Hof um die Impfstelle, während Kroton- und Senföl in 5%iger öliger Lösung eine deutliche Entzündungsreaktion hervorriefen.

Während dergestalt gezeigt werden konnte, daß den in Rede stehenden Substanzen keine entzündungserregenden Wirkungen zukommen, so sind andrerseits die Versuche, ihre erregende Wirkung auf die Wärmenervenendigungen der äußeren Haut nachzuweisen, vorläufig nur beim Capsaicin als voll gelungen zu betrachten. Da die Intensität der Empfindung von der Zahl der getroffenen Wärmepunkte abhängt, habe ich zu diesen Versuchen diejenigen Stellen der äußeren Haut gewählt, die nach den Untersuchungen von Goldscheider[1])

1) Vgl. Nagels Handbuch der Physiologie.

am dichtesten mit Wärmepunkten ausgestattet sind und habe außerdem ein möglichst großes Areal der Einwirkung der Stoffe ausgesetzt.

Von größter Bedeutung für derartige Versuche, beziehungsweise ihre Deutung ist selbstverständlich die Abwesenheit von Hyperämie. Denn diese kann schon an und für sich das subjektive Gefühl von Wärme zur Folge haben, wenn dies auch durchaus nicht immer der Fall ist (s. oben). Eindeutig und genau könnte Eintreten beziehungsweise Ausbleiben von Hyperämie durch Messung der Hauttemperatur, wie uns das von Herrn Prof. Kahn vorgeschlagen wurde, festgestellt werden. Da die hiezu nötige Apparatur nicht beschafft werden konnte, mußte ich mich damit begnügen, durch Inspektion festzustellen, ob Hautrötung vorhanden war oder nicht. Die Beurteilung war dadurch erschwert, daß das Gingerol, aber auch das Capsaicin mehr minder gefärbt sind, so daß die mit ihnen bestrichenen Hautstellen sich der Farbe nach schwer beurteilen ließen. Doch habe ich auch nach dem Abwaschen niemals eine Rötung gesehen und da, wie oben bemerkt, auch bei der Pirquetschen Impfung keine Rötung nachweisbar war, glaube ich auch, ohne daß ich Messungen der Hauttemperatur vorgenommen hätte, behaupten zu können, daß die genannten Substanzen keine Hyperämie erzeugen und also die beobachtete Wärmeempfindung durch Reizung der Wärmepunkte zustande kommt.

Zu den Versuchen wurde eine etwa 100 qcm messende Hautstelle an der Innenfläche des Oberarms verwendet und die Substanzen in öliger Lösung aufgetragen ohne durch intensives Einreiben einen mechanischen Reiz zu setzen. Hierauf wurde ein Verband angelegt und zur Kontrolle die gleiche Stelle des anderen Oberarms in gleicher Ausdehnung mit reinem Öl bestrichen und ebenfalls mit einem Verbande versehen. Bei diesen Versuchen konnte nur nach Applikation der öligen Lösung des Capsaicins ein deutliches Wärmegefühl und Brennen beobachtet werden.

Die öligen Lösungen des Gingerols und Piperins waren hierbei vollkommen wirkungslos. Dagegen wurde auch von diesen beiden Substanzen ein leichtes Brennen erzeugt, wenn sie nicht in öligen Lösungen, sondern als solche nach Art eines Pflasters auf Billrothbatist gestrichen auf die Haut gebracht wurden. Aber auch hier zeigte es sich, daß das Capsaicin weitaus stärker wirksam war als die beiden anderen. Auch auf die Mundschleimhaut scheint das Capsaicin von den drei untersuchten Substanzen am stärksten zu wirken. Die Schärfe des Ingwers und des Pfeffers ist nicht so hochgradig wie die des spanischen Pfeffers. Es scheint also, daß diese

beiden Substanzen einen weniger intensiven Reiz setzen, wobei nach Applikation auf die Haut noch hinzukommen mag, daß sie vielleicht weniger als das Capsaicin befähigt sind, die äußere Haut zu durchdringen.

III.

Im Hinblick auf die Verwendung der drei Drogen als Karminativa habe ich auch ihre Einwirkung auf den überlebenden Darm zunächst nach der von Magnus angegebenen Methodik, dann aber nach einer unten angegebenen Modifikation derselben untersucht, welche bezweckte, die Substanzen auf die Darmschleimhaut einwirken zu lassen.

1. Bei der Methodik nach Magnus wirken die Stoffe von der Serosa her auf das Darmstück. Von Suspensionen der drei von mir untersuchten Stoffe umspült, zeigte der Kaninchendarm eine deutliche vorübergehende Herabsetzung von Tonus und Motilität.

2. Um eine Einwirkung auf die Motilität eines überlebenden Darmstücks von der Schleimhaut aus beobachten zu können, wurde folgende Versuchsanordnung getroffen:

In beide Enden einer überlebenden Darmschlinge wurde je ein Glasrohr eingebunden und das Ganze in warmer, mit Sauerstoff gesättigter Tyrodelösung fixiert. Das Mittelstück der Darmschlinge wurde mittels eines an der Serosa befestigten dünnen Fadens mit einem Hebel verbunden. Die zu prüfenden Lösungen wurden mittels Trichter und Gummischlauch durch eines der beiden Glasrohre in das Darmstück eingebracht, während das andere Glasrohr zum Abfluß der untersuchten Flüssigkeit diente.

Während der Capsicumextrakt und das Piperin bei der Einwirkung von der Serosa her Motilität und Tonus deutlich hemmten, war bei Einwirkung von der Schleimhaut her keinerlei Wirkung auch sehr konzentrierter Suspensionen des Capaicins, Piperins und Gingerols feststellbar.

Die Wirkung der drei Stoffe auf die Motilität des überlebenden Kaninchendarms ist jedenfalls geringfügig, aber wohl von der gleichen Art, wie die der als Karminativa benützten ätherischen Öle[1]). Man wird daher die von Högyes (a. a. O.) beschriebene karminative Wirkung des Capsaicins wohl auf eine Motilitätshemmung (Spasmolyse) beziehen können; als möglicher Angriffspunkt kommt aber nicht nur eine resorptive, direkt muskellähmende Wirkung in Betracht, sondern unter Berücksichtigung der Erregung von Wärmenervenendi-

1) Vgl. W. Stroß, Dieses Archiv 1922, Bd. 95, S. 334.

gungen auch eine indirekte, reflektorische, welche allerdings, da die Reizung der Schleimhaut des isolierten Darmes sich als wirkungslos erwies, auf dem Wege einer langen, über das Rückenmark führenden Reflexbahn zustande kommen müßte.

IV.

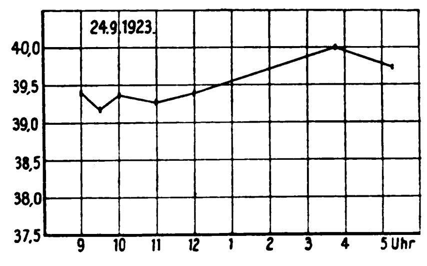
Nach der Theorie von H. H. Meyer führt Erregung der Wärmepunkte in der Peripherie reflektorisch zu einer Erregung des thermolytischen Zentrums, welche sich ihrerseits in einer Steigerung des Wärmeabflusses und bei sonst gleichen Verhältnissen in einer Herabsetzung der Körpertemperatur auswirkt. Es scheint nun, daß solche Reflexe auf das thermolytische Zentrum auch von Organen ausgehen können, welche im allgemeinen mit einer bewußten Temperaturempfindung nicht ausgestattet sind. Wenigstens wird von H. H. Meyer das Schwitzen nach Genuß heißer Getränke als ein von der Magenschleimhaut über das thermolytische Zentrum zu den Schweißdrüsen verlaufender Reflex erklärt.

Wenn nun die oben angeführten Stoffe die Wärmenerven in nennenswerter Weise elektiv erregen, so muß während ihrer Einwirkung auf eine größere wärmeempfindliche Oberfläche eines Versuchstieres die Körpertemperatur des Tieres absinken. Dem würde die Beobachtung entsprechen, das manche Menschen nach Genuß von Paprika, Meerrettich oder Senf im Gesichte zu schwitzen beginnen, was unter Zugrundelegung des H. H. Meyerschen Schemas der Wärmeregulation auf eine reflektorische Erregung des thermolytischen Zentrums durch Reizung der Wärmenervenendigungen der Magenschleimhaut bezogen werden kann.

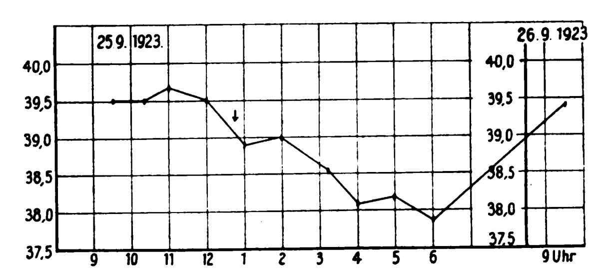
Auf Grund dieser Überlegungen habe ich die Wirkung der stomachalen Zufuhr der Extrakte der Paprikafruchtwand, des Pfeffers und der Ingwerwurzel auf die Körpertemperatur von Kaninchen untersucht. Hierzu wurden die Drogen mit der zehnfachen Menge Alkohol 24 Stunden geschüttelt und der Alkohol am Wasserbad entfernt. Während es ohne weiteres gelang, die Extrakte von Capsicum und Ingwer in dieser Form mit Wasser zu einem dünnflüssigen Brei anzurühren, mußte der Pfefferextrakt wegen seiner zähflüssigen und äußerst klebrigen Konsistenz hierzu erst mit einer größeren Menge Kieselguhr und Wasser verrieben werden. — Vor und nach der Verfütterung der Extrakte wurde die Temperatur der Tiere in regelmäßigen Zeitabständen rektal gemessen, im übrigen blieben die Tiere im gewohnten Stall und es wurde auch sonst an ihren Lebensbedingungen nichts geändert. Gleichzeitig

wurde während des Versuches die Temperatur von Kontrolltieren gemessen.

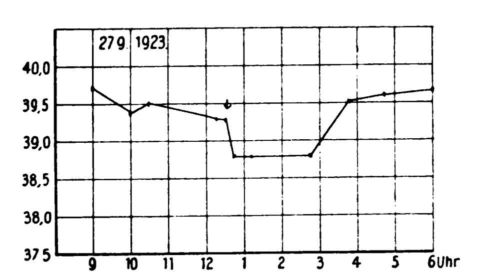
In allen Versuchen ergab sich bereits einige Minuten nach Verabreichung des Capsicum- und des Pfefferextraktes eine starke, nach Verabreichung des Ingwerextraktes eine angedeutete Herabsetzung der Körpertemperatur, während die Kontrolltiere den gerade um diese Tageszeit regelmäßigen Anstieg der Körpertemperatur zeigten (s. Kurve 1—6).



Kurve 1. Normaltag.



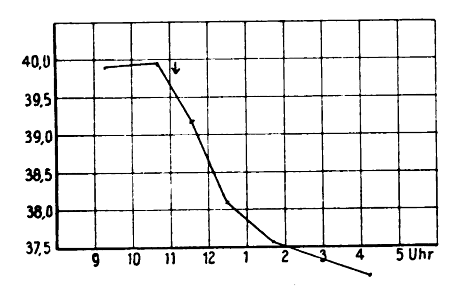
Kurve 2. ↓ Verfütterung von Extrakt aus 110 g Fructus Capsici.



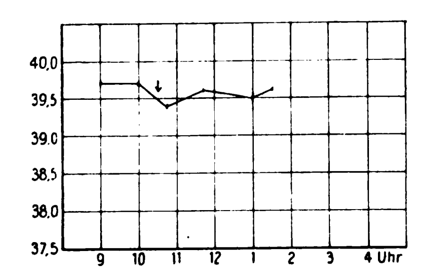
Kurve 3. ↓ Verfütterung von Extrakt aus 60 g Fructus Capsici.

Bei kleineren Dosen des Capsicumextraktes stellt sich die ursprüngliche Körpertemperatur nach einigen Stunden wieder her, während sie nach Verabreichung großer Dosen Capsicum oder Pfeffer-

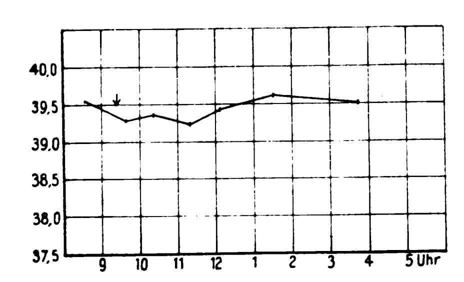
extrakt erst am nächsten Tage wieder ihre ursprüngliche Höhe erreichte. Die Tiere zeigten im übrigen niemals auch nur Andeutungen eines abnormen Befindens, sondern fraßen oft unmittelbar nach Applikation der Extrakte ruhig weiter. Nur einmal habe ich



Kurve 4. ↓ Verfütterung von Extrakt aus 144 g Fructus Piperis nigri.



Kurve 5. ↓ Verfütterung von Extrakt aus 94 g Rad. Cingiberis.



Kurve 6. ↓ Verfütterung von Extrakt aus 138 g Rad. Cingiberis.

nach Applikation einer besonders großen Dose des Capsicumextraktes Diarrhöe beobachtet. Daß es sich bei dieser Wirkung auf die Körpertemperatur nicht etwa um eine resorptive Wirkung handelt, beweist die Wirkungslosigkeit dieser Stoffe auf die Körpertemperatur, wenn sie direkt in die Blutbahn gebracht werden. Allerdings konnten zu

diesen letzteren Versuchen bloß geringe Substanzmengen verwendet werden. Ich injizierte jeweils Extraktmengen entsprechend 1 g Droge in 1 ccm 20%igem Alkohol. Niemals konnte ich eine Senkung der Körpertemperatur, welche über die normalen Schwankungen hinausgegangen wäre, beobachten.

Zusammenfassung.

1. Der scharfe Geschmack der Paprika, des Pfeffers und der Ingwerwurzel ist nicht Folge oder Teilerscheinung einer entzündungserregenden Wirkung, sondern kommt durch Erregung der Wärmenervenendigungen zustande.

2. Eine solche Erregung ist auch Teilwirkung gewisser aber nicht aller entzündungserregender Stoffe, tritt zu Beginn der Wirkung dieser besonders in den Vordergrund und kann bei geeigneter Dosierung auch isoliert zur Erscheinung gebracht werden.

3. Die drei untersuchten Substanzen stellen sozusagen das Gegenstück zum Menthol dar, welches die Endigungen der Kältenerven elektiv erregt und reihen sich der Kohlensäure an, von der eine Erregung der Wärmenerven bereits bekannt ist.

4. Den untersuchten Stoffen kommen daher alle reflektorischen Wirkungen der Erregung von Wärmepunkten zu.

Anmerkung bei der Korrektur.

Die beschriebenen Versuche sind im September 1923 abgeschlossen worden. Aus äußeren Gründen erfolgte die Einsendung an die Redaktion wesentlich verspätet am 1. September dieses Jahres. Erst nachträglich habe ich von der Mitteilung W. Heubners (Klinische Wochenschrift 1923, S. 2037) sowie durch sie von den Arbeiten einerseits E. Otts und andererseits H. Staudingers Kenntnis erhalten. W. Heubner teilt am angegebenen Orte mit, daß das Undecylensäurevanillylamid, von E. Ott dargestellt, welches der wirksame Bestandteil des spanischen Pfeffers sein soll, trotz Erzeugung heftiger Reizempfindung keine Entzündungserscheinungen an der Haut hervorzurufen imstande ist. Bei Abschluß unserer Untersuchungen lag zwar diese Mitteilung noch nicht vor, die Priorität dieser Beobachtung W. Heubners sei jedoch ausdrücklich hervorgehoben. Daß im Texte auf die wichtigen Untersuchungen der genannten Chemiker nicht eingegangen worden ist, tut der Sicherheit der gewonnenen Ergebnisse nicht Abbruch, wenn es auch vorteilhafter gewesen wäre, statt der zweifellos sehr unreinen Drogenfraktionen reine chemische Produkte angewendet zu haben. Übrigens ist die Frage, ob das Piperin

oder das Chavicin der wirksame Reizstoff des schwarzen Pfeffers ist, noch unentschieden. Die Ausdehnung der Versuche auf die verschiedenen, von den Genannten dargestellten, pfefferartig schmeckenden Substanzen wäre von Vorteil gewesen, hätte aber das prinzipielle Ergebnis, daß es sich nicht um entzündungserregende Substanzen, sondern um Stoffe handelt, welche elektiv Wärmenervenendigungen reizen, nicht zu ändern vermocht. Schließlich handelt es sich um die Stellung der genannten drei Drogen in der Pharmakopöe. Und von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet, kann man es sogar für richtiger halten, daß mit Extrakten und nicht mit synthetischen Stoffen gearbeitet wurde, deren Identität mit den wirksamen Bestandteilen noch nicht absolut sicher steht.

W. Wiechowski.

X.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über den Einfluß von Blausäure auf den überlebenden Darm.

Von

Fumio Hazama.

(Eingegangen am 2. IX. 1924.)

Über die Wirkung der Blausäure auf die vegetativen Nerven liegen unmittelbar keine Untersuchungen vor. Doch deuten Beobachtungen von verstärkter Darmperistaltik und deren Folgeerscheinungen, die sogar noch längere Zeit nach Aussetzen der Atmung fortbestehen können, bei Zyankalivergiftungen darauf hin, daß der Blausäure auch eine Wirkung auf das vegetative Nervensystem zugeschrieben werden muß [1]. Auch die Beobachtungen über die Blausäurewirkung auf das Herz scheinen für eine erregende Wirkung auf die Hemmungsnerven zu sprechen, wobei der Mechanismus des Stillstands noch nicht völlig geklärt ist. Die Untersuchungen, die im wesentlichen von Preyer [2]) und Roßbach und Papilsky [3]) durchgeführt wurden, stammen aus älterer Zeit und sind nicht hinreichend analysiert. Die Schwierigkeit der Analyse der Blausäurewirkung beruht auf folgender Tatsache. Blausäure ist ein allgemeines Zellgift. In bestimmten Konzentrationen 0,1—0,2 mmol im Liter wird der Oxydationsprozeß in den verschiedensten Zellen erheblich herabgesetzt und bei 2—5 mmol fast völlig aufgehoben. Da nun durch diese allgemeine Zellwirkung die Zellen der Erfolgsorgane erheblich beeinflußt werden, läßt sich eine von der Wirkung als allgemeines Zellgift verschiedene Wirkung auf

1) Literatur hierüber vgl. Reid Hunt in Heffters Handbuch der exper. Pharmakol. Bd. 1, S. 745. Berlin 1923.

2) Preyer, Virchows Arch. 1867, Bd. 40, S. 125 und die Blausäure 1868, Bd. 1, S. 63.

3) M. J. Roßbach und J. Papilsky, Verhandl. d. phys.-med. Ges. in Würzburg, 1876, N. F., Bd. 9, S. 205.

das vegetative Nervensystem nur dann feststellen, wenn schon Konzentrationen, die erheblich unter den obengenannten liegen, einen merklichen Einfluß auf die Funktion des Nerven ausüben, und zwar eine Wirkung, die von der allgemeinen Zellwirkung verschieden ist. Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, die Wirkung der Blausäure auf das vegetative Nervensystem an einem hierzu geeigneten Objekt zu untersuchen und den Angriffspunkt des Giftes nach Möglichkeit zu klären. Als geeignetes Objekt erwies sich der Darm, und zwar Enddarm und Ösophagus des Frosches, sowie Dünndarm von Kaninchen und Ratte, da hier schon Blausäurekonzentrationen, die weit unter der allgemeinen Zellgiftschwelle liegen, einen deutlich erkennbaren Einfluß ausüben.

I. Versuche am Froschenddarm und -ösophagus.

Wir benutzten das Froschrektum, das nach den Angaben Schüllers[1]) behandelt war, suspendierten es in zuckerfreier Froschtyrodelösung, die wir jedoch abweichend von den Vorschriften Schüllers mit Luft durchperlten. Wir konnten nämlich feststellen, daß die Funktion des Präparates in hohem Maße von einer hinreichenden Sauerstoffversorgung der Nährlösung abhängig ist. Der Nährlösung von bekanntem Volum wurde das zu untersuchende Reagens jeweils zugesetzt, möglichst ohne Wechsel der Flüssigkeit, da dies auf die Funktion des Präparates von mehr oder minder erheblichem Einfluß ist. Die Versuche wurden ausschließlich an männlichen Temporarien in den Monaten Januar-Februar ausgeführt.

Das Froschrektum ist innerviert einerseits vom Grenzstrang des Sympathikus mit hemmenden, andererseits aus den unteren Spinalnerven mit erregenden Fasern. Daneben besitzt es an dem Plexus myentericus und submocosus automatische Zentren. Nach Schüller wirken von Sympathikusgiften Adrenalin in Konzentrationen von 1 : 20 bis 1 : 60 Mill. spontanreversibel hemmend, die meisten parasympathischen Erregungsmittel steigernd auf Kontraktionsfrequenz und Tonus, wobei allerdings die Wirkung von Pilokarpin und Physostigmin unsicher ist oder gänzlich fehlt. Atropin soll in kleinen Dosen auf parasympathische Erregung hemmend wirken, während es in Verdünnungen von 1 : 5000 bis 1 : 3000 offenbar durch Erregung der automatischen Zentren Tonus- nnd Frequenzsteigerung macht.

Bei Zusatz von Blausäure — wir benutzten eine mit Essigsäure neutralisierte Zyankalilösung, deren Blausäuregehalt nach Volhard bestimmt war — fanden wir Verdünnungen von 0,001 mmol im Liter völlig unwirksam. Konzentrationen von 0,002—0,025 mmol im Liter

1) J. Schüller, Arch. f. exper. Path. und Pharm. 1921, Bd. 90, S. 196.

rufen je nach der Empfindlichkeit des Präparates geringere oder größere Steigerung des Tonus und der Frequenz hervor, bei weiterer Erhöhung der Konzentration auf 0,125—0,25 mmol im Liter werden Tonus und Frequenz herabgesetzt, während bei 0,5 mmol im Liter eine völlige Lähmung des Darmes auftritt.

Um den Angriffspunkt zu analysieren, wurde zunächst die Darmmuskulatur durch die eben lähmende Konzentration von Papaverin (1 : 40000) ruhig gestellt, das nach den Feststellungen von Pal[1]) den Tonus der glatten Muskulatur herabsetzt. Die verschiedensten Dosen von Blausäure blieben wirkungslos. Damit war wahrscheinlich gemacht, daß die erregende Wirkung kleiner Blausäuregaben nicht an der Muskulatur, sondern mehr zentral wahrscheinlich am Nervensystem angreifen muß. Umgekehrt konnte die muskuläre Erregung durch $BaCl_2$ (1 : 2000) durch große Blausäuredosen (0,5 mmol) völlig zum Erlöschen gebracht werden. Dies weist auf einen muskulären Angriffspunkt der hemmenden großen Blausäuregaben hin, da dem Bariumchlorid nach Magnus[2]) eine Erregung der Darmmuskulatur zugeschrieben werden muß.

Zur näheren Feststellung des Angriffspunktes kleiner erregender Blausäuregaben wurde zunächst das Verhalten gegenüber Adrenalin untersucht. Setzte man durch eine Adrenalinverdünnung von 1 : 2 Mill. den Tonus des Darmpräparates herab, so konnte diese Hemmung durch Zufügung von 0,00125 mmol Blausäure völlig paralysiert werden. Wenn man nun umgekehrt nach dem Auswaschen des Adrenalins und der Blausäure mit Tyrodelösung am gleichen Darmstück durch Zusatz von 0,00125 mmol Blausäure eine Erregung und Tonussteigerung hervorrief, so gelang es durch Adrenalin in Verdünnung von 1 : 40 Mill. den Tonus wieder herabzusetzen. Adrenalin und Blausäure in kleinen Gaben haben also entgegengesetzte Wirkung. Da aber beide nebeneinander ihre Wirkung voll entfalten können, und zwar auch dann, wenn sie in Dosen angewendet werden, die einen maximalen Effekt hervorrufen, so muß man annehmen, daß sie an verschiedenen Angriffspunkten wirksam sind. Da das Adrenalin nun mit hoher Wahrscheinlichkeit seine Hemmung am Darm durch Erregung der hemmenden sympathischen Nervenendigungen hervorruft, wird man den Angriffspunkt der Blausäure in kleinen Dosen entweder in den parasympathischen Endigungen oder den automatischen Zentren suchen müssen, die dann durch die kleinen

1) Pal, Wiener med. Wochenschr. 1913, Nr. 17.

2) R. Magnus, Pflügers Arch. d. ges. Physiol. 1905, Bd. 108, S. 44.

Blausäuregaben erregt werden müßten. Hier konnte das Verhalten der Blausäure gegenüber parasympathischen Erregungsmitteln oder Atropin Klärung bringen. Da Muskarin, Physostigmin und Pilokarpin an dem Präparat wirkungslos waren, beschränkte ich mich auf die Untersuchung der Blausäurewirkung gegenüber Atropin. Die von Schüller erwähnte hemmende Wirkung kleiner Atropindosen auf parasympathische Erregung konnte eindeutig nicht reproduziert werden. Dagegen riefen Dosen von 1 : 3000 Atropin eine deutliche Steigerung von Tonus und Frequenz hervor, die völlig den Beobachtungen Schüllers entsprachen. Während eine Erhöhung der Atropinkonzentration ohne Wirkung blieb, so daß man eine maximale Erregung der automatischen Zentren annehmen muß, rief der Zusatz von 0,025 mmol Blausäure eine weitere Tonus- und Frequenzsteigerung hervor, die eine Erregung der parasympathischen Nervenendigungen wahrscheinlich macht. Denn man muß annehmen, daß, wenn größere Atropingaben wirkungslos sind, die automatischen Zentren sich in einem maximalen Erregungszustand befinden, so daß jede weitere Tonussteigerung von einem anderen Angriffspunkt statthaben muß. Als solcher bleibt, da nach dem oben ausgeführten eine Lähmung der sympathischen Endigungen durch kleine Blausäuregaben auszuschließen ist, lediglich die Erregung der parasympatischen Endigungen übrig. Für diese Annahme spricht auch die folgende Tatsache. Die Erregung des Darms durch kleine Blausäuregaben wird durch Zufügung kleiner Atropindosen (1 : 10000) herabgesetzt, ähnlich wie es Schüller für die Beeinflussung der Valearin- und Arekolinerregung durch wenig Atropin zeigen konnte. Am Ösophagus rufen die entsprechenden Blausäurekonzentrationen Erregung bzw. Hemmung hervor.

II. Versuche an Kaninchen- und Rattendarm.

In entsprechender Weise wurde die Blausäurewirkung auf den Warmblüterdünndarm an Ratte und Kaninchen untersucht. Die pharmakologischen Verhältnisse sind hier namentlich dank der Untersuchungen von Magnus wesentlich genauer bekannt. In der Anordnung der Versuche befolgte ich die Magnusschen Vorschriften. Im Gegensatz zu dem Froschdarmpräparat mit seinen verhältnismägig großen und langsamen Exkursionen, sind am Warmblüterdarm bei der schnellen Pendelbewegung die Effekte sinnfälliger und daher besser abstufbar. Während der Kaninchendarm hinsichtlich der wirksamen Blausäurekonzentration ziemlich beträchtliche individuelle Schwankungen aufwies, — die erregenden Dosen lagen zwischen 0,0005 und 0,016 mmol im Liter, während in einigen Fällen schon 0,0025 mmol in andern erst 0,02 mmol

im Liter hemmend wirkten — war bei dem Rattendarm die Wirkung gleich großer Gaben ziemlich konstant; Dosen von 0,005 mmol riefen eine geringe Steigerung der Hubhöhe der Pendelbewegungen hervor, bei 0,01 mmol war die Steigerung der Hubhöhe verstärkt, gleichzeitig stiegen auch Tonus und Frequenz geringfügig an. Bei 0,016 bis 0,025 mmol wurde die Erregung von Pendelbewegung, Tonus und Frequenz noch weiter gesteigert, doch erfolgte bei 0,025 mmol schon nach einiger Zeit ein Tonusabfall, während größere Dosen lediglich Hemmung aller Komponenten hervorrief. Die Steigerung war stets nach kurzer Zeit spontan reversibel, was wohl auf die von Ellinger und Landsberger[1]) gefundene schnelle Verbrennung der Blausäure am Gewebe bei höheren Temperaturen zurückzuführen ist.

Gegenüber der Wirkung der sympathischen und parasympathischen Nervenendgifte wurden entsprechende Beobachtungen angestellt wie am Froschrektum. Adrenalin hebt die Blausäureerregung auf, ebenso wie entsprechende Blausäurekonzentrationen die Adrenalinhemmung auslöschen. Am durch Adrenalin (1 : 5 Mill.) gehemmten Rattendarm haben 0,016 mmol Blausäure die gleiche Wirkung wie 1 : 50000 Pilokarpin. Pilokarpin und kleine Blausäuregaben addieren sich in ihrer Wirkung. Auf den durch große Atropindosen hervorgerufenen Stillstand bleiben kleine erregende Blausäuregaben ohne Wirkung. Der Angriffspunkt der erregenden Wirkung muß auch hier in einer Erregung der parasympathischen Nervenendigungen gesehen werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Blausäure am überlebenden Kalt- und Warmblüterdarm in kleinen Dosen eine Erregung, in großen Dosen eine Hemmung hervorruft. Der Angriffspunkt der hemmenden Dosen ist der gleiche wie der des Barium, also wahrscheinlich in der glatten Muskulatur zu suchen, während die Erregung durch eine Erregung der parasympathischen Nervenendigungen zustande zu kommen scheint.

---

1) Ph. Ellinger und M. Landsberger, Hoppe-Seylers Zeitschrift f. physiol. Chemie 1922, Bd. 123, S. 246 und Ph. Ellinger, Ebenda 1924, Bd. 136, S. 19.

XI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Wiener Universität.

Über die Wirkung hyper- und hypotonischer Kochsalzlösungen auf die zentrale Kochsalzregulation, ein Beitrag zur Physiologie der Kochsalzzentren.

Von

Prof. Dr. **Katsuma Abe** und Dr. **Shuichi Sakata** (Tokio).

(Mit 7 Kurven und 2 Abbildungen im Text.)

(Eingegangen am 30. VIII. 1924.)

Seitdem Eckhard (1) in den Jahren 1869—1872 in einer Reihe wichtiger Untersuchungen gezeigt hatte, daß durch Stichverletzung des Bodens des 4. Ventrikels in der Gegend der funiculi teres Polyurie erzeugt werden kann, wurden zahlreiche einschlägige Versuche ausgeführt, die nachwiesen, daß durch Verletzung (»Salzstich«) des Zwischenhirns oder der Medulla oblongata auch der Harn- bzw. Blut-Kochsalzgehalt beeinflußt werden könne. So fanden insbesondere Jungmann und Erich Meyer (2), daß der in der Gegend des viszeralen Vaguskerns gesetzte Stich außer zu Polyurie auch zu einer Steigerung des absoluten und relativen Kochsalzgehaltes des Urins führt, wobei die Polyurie und die Polychlorurie manchmal unabhängig voneinander verlaufen. Diese Tatsachen wurden später von Veil (3) bestätigt, und Brugsch, Dresel und Lewy (5) verlegten das Zentrum für die Salzausscheidung in die Formatio reticularis in die Nähe des Parotis-Sekretionszentrums. Auch über zentrale Beeinflussung des Blut-Kochsalzgehaltes liegen bereits Angaben vor. Nach Leschke (4) erzeugt der Zwischenhirnstich Hyperchlorämie, nach Leschke, Veil, Brugsch, Dresel und Lewy die Verletzung des Bodens des verlängerten Markes dagegen Hypochlorämie; dabei soll nach Veil die durch den Salzstich hervorgerufenen Hypochlorämie von der Niere unabhängig sein, da sie auch bei entnierten Tieren auftrete.

Wenn auch diese hier angeführten Tatsachen auf das Bestehen einer zentralen nervösen Regulation des Kochsalzstoffwechsels hinweisen, so ist es bisher völlig unklar, in welcher Weise diese »Kochsalzzentren« den Kochsalzgehalt des Blutes und der Gewebe regulieren; können sie etwa durch den Kochsalzgehalt des Blutes in ähnlicher Weise gereizt werden, wie die »Wärmzentren« je nach dem Stande der Bluttemperatur in einem Zustand erhöhter oder verminderter Reizbarkeit versetzt werden (Kahn 6, Barbour 7, Hashimoto 8)? Wir haben es demnach auf den Rat des Herrn Geheimrates Prof. Dr. H. Meyer unternommen zu prüfen, ob die »Kochsalzzentren« durch hyper- oder hypotonische in das Blut eingebrachte Salzlösungen zur Auslösung eines Regulationsmechanismus bestimmt werden können.

Methodik.

Als Versuchstiere waren männliche Kaninchen verwendet worden, die vor dem Versuche 4—5 Tage lang mit Rüben gefüttert worden waren. Um zu entscheiden, ob hyper- und hypotonische Kochsalzlösungen die regulatorische Tätigkeit der »Kochsalzzentren« anregen, wurden einem und demselben Tiere hyper- bzw. hypotonische Kochsalzlösungen in die A. carotis injiziert, nach Ablauf der im Blut und Harn zu beobachtenden Veränderungen dieselben Salzlösungen intravenös in die V. jugularis beigebracht und der jetzt gefundene Kochsalzgehalt des Blutes und Harnes mit dem vorher gefundenen verglichen; denn, wenn vorausgesetzt wird, daß die »Kochsalzzentren« durch die Blut-Kochsalzschwelle beeinflußt werden können, müssen diese Zentren von den in die A. carotis injizierten Kochsalzlösungen stärker gereizt werden, als von den in die V. jugularis beigebrachten, weil sie vom Carotisblute aus auf die betreffenden Gehirnpartien kräftiger zu wirken vermögen, als von den venösen Blutbahnen aus; die intravenös injizierten Lösungen werden naturgemäß in dem peripheren Blutstrom durch Wechselwirkung mit den Geweben rasch derart verändert, daß sie kaum geeignet sind, die Gehirnzentren durch ihre Hyper- oder Hypotonie zu beeinflussen und infolgedessen müssen die Veränderungen im Harn- und Blut-Kochsalzgehalt bei der intraarteriellen Einführung der Salzlösung viel stärker sein, als bei der intravenösen. Nur im Falle, daß die Kochsalzregulation unabhängig vom Zentrum erfolgen sollte, dürfte sich in der Höhe des Blut-Kochsalzspiegels kein wesentlicher Unterschied zwischen der intravenösen und intraarteriellen Einführung ergeben.

Als Vorbereitung zu unseren Versuchen war den Tieren unter Urethannarkose einseitig die A. carotis und die V. jugularis präpariert worden; hierauf wurde ihnen, um den Harn bequem quantitativ sammeln zu können, eine Blasenkanüle in die Harnblase eingebunden. Die dem Hauptversuche vorausgehende Vorperiode erstreckte sich über eine $^1/_2$—1 stündige Beobachtungszeit, an deren Ende die normale Harnmenge gemessen wurde; gleichzeitig wurden Blutproben zur Bestimmung des Blut-Kochsalzgehaltes und der Blutkörperchenzahl entnommen; die gewonnene Harnportion wurde zur Bestimmung des normalen Kochsalzgehaltes verwendet. Nach Ablauf

der Vorperiode wurde 1 ccm der betreffenden hyper- oder hypotonischen Kochsalzlösung in die V. jugularis injiziert und in $^1/_2$ stündigen Zeitabschnitten die sezernierte Harnmenge verzeichnet und für Kochsalzbestimmung abgenommen, sowie Blutproben, wie in der Vorperiode behufs Blut-Kochsalzanalyse und Erythrocytenzählung entnommen; in den meisten Fällen wurde nun 2 Stunden nach der intravenösen Injektion 1 ccm derselben Salzlösung in die A. carotis injiziert; hierbei wurde unmittelbar nach der Injektion die betreffende Carotis sofort abgebunden, um das Zurückdiffundieren der injizierten Salzlösung in das Herz und ihr Verschleppen in den großen Kreislauf zu verhindern. Um den Injektionsreiz möglichst zu vermeiden, wurden die Lösungen auf Bluttemperatur vorher erwärmt und dann möglichst langsam injiziert. Nach der intraarteriellen Injektion wurden abermals in $^1/_2$ stündigen Intervallen Harn- und Blutproben, wie früher zur Bestimmung der Harnmenge, des Harn- und Blut-Kochsalzgehaltes und sowie der Erythrocytenzahl entnommen. Der Harn-Kochsalzgehalt wurde nach Volhard, die Blut-Kochsalzmenge mittels der Mikromethode nach Bang an dem aus der Ohrvene entnommenen Blute bestimmt. Die zur intravenösen und intraarteriellen Injektion benützten Lösungen waren: 0,2-, 1-, 2-, 5- und 10%ige Kochsalzlösungen und endlich destilliertes Wasser; stets wurde 1 ccm injiziert.

Versuche.

I. Verhalten des Harn- und Blut-Kochsalzgehaltes nach Injektion hypertonischer Kochsalzlösungen.

Einer Reihe von Kaninchen waren 1- und 2%ige Kochsalzlösungen zuerst in die V. jugularis und 2 Stunden später wieder in die A. carotis oder umgekehrt eingespritzt und die einschlägigen Harn- und Blutanalysen durchgeführt worden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den folgenden Tabellen und Kurven[1]) 1 und 3 verzeichnet (s. Tabellen und Kurven 1 und 3).

Man ersieht in den meisten Fällen sowohl nach der intravenösen, wie der intraarteriellen Injektion eine deutliche Harnzunahme, doch ist dieselbe stärker nach der intraarteriellen Salzinfusion. Die Harn-Kochsalzausschwemmung aber erscheint in beiden Fällen ohne wesentliche Unterschiede ein wenig verstärkt; sie ist nur im Versuch 3 nach intraarterieller Injektion etwas größer als nach intravenöser. Auch der Blut-Kochsalzspiegel ist nach der Einverleibung der 1—2%igen Kochsalzlösungen sowohl in die Vene als auch in die Arterie kaum gegen die Norm verschoben; nur in den Versuchen 2—4 tritt erst nach 1—$1^1/_2$ Stunden eine leichte Zunahme des Blut-Kochsalzgehaltes nach arterieller Injektion ein. Die Erythrocytenzahl sinkt nach der

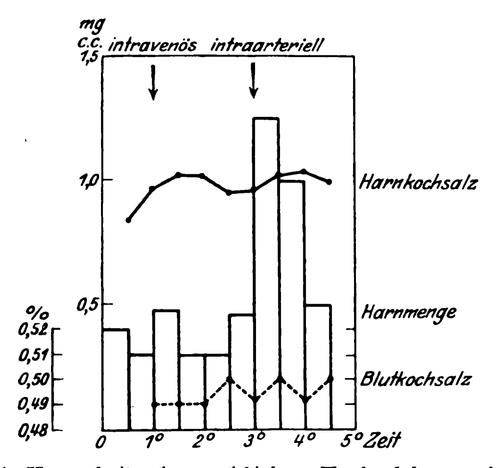
1) Auf Wunsch der Herausgeber sind die Versuchsprotokolle nur auszugsweise wiedergegeben.

Versuch 1.

Kaninchen, 2,200 kg Gewicht. ♂.

11ʰ 30′. 2 g Urethan per rectum gegeben.
11ʰ 40′. Operation.
12ʰ 00′. Harnblase entleert.

Zeit	Harn		Blut		Bemerkungen
	Menge in ccm	NaCl in mg	NaCl in %	Rote Blutkörperchenzahl	
12ʰ 00′—12ʰ 30′	0,40	0,84	—	—	—
1ʰ 00′	0,30	0,97	0,49	4 960 000	1 ccm 1%iger Kochsalzlösung in die rechte Jugularis injiziert.
1ʰ 30′	0,49	1,12	0,49	4 920 000	—
2ʰ 00′	0,30	1,10	0,49	4 640 000	—
2ʰ 30′	0,30	0,95	0,50	4 520 000	—
3ʰ 00′	0,48	0,96	0,49	4 880 000	—
3ʰ 05′	—	—	—	—	1 ccm 1%iger Kochsalzlösung in die rechte Carotis injiziert.
3ʰ 30′	1,25	1.11	0,50	4 800 000	—
4ʰ 00′	1,0	1,27	0,49	5 640 000	—
4ʰ 30′	0,5	0,98	0,50	5 360 000	—



Kurve 1 (Versuch 1). 1 ccm 1%iger Kochsalzlösung injiziert.

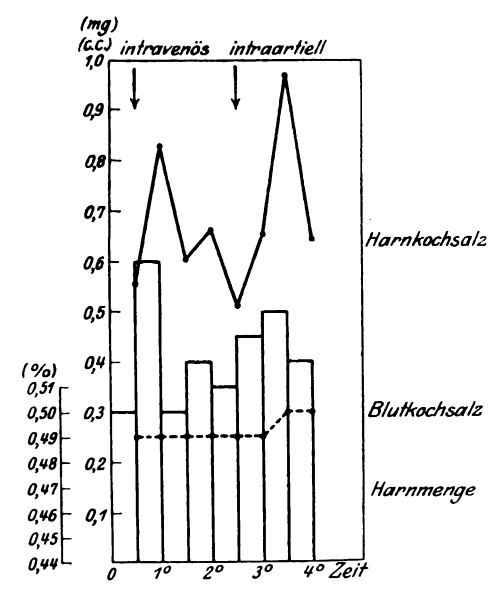
Infusion der 1—2%igen Kochsalzlösung ein wenig ab, wobei die 1%ige Salzlösung eine kräftigere Abnahme erzeugt als die 2%ige; die Dauer der Abnahme währt nach intravenöser Salzinjektion etwas

Versuch 3.

Kaninchen, 2,400 kg Gewicht. ♂.

11h 40′. 2 g Urethan per rectum gegeben.
11h 50′. Operation.
12h 30′. Harnblase entleert.

Zeit	Harn		Blut		Bemerkungen
	Menge in ccm	NaCl in mg	NaCl in %	Rote Blutkörperchenzahl	
12h 30′—1h 00′	0,30	0,56	0,49	4 880 000	1h 00′ 1 ccm 2%iger Kochsalzlösung in die rechte Jugularis injiziert.
1h 30′	0,60	0,82	0,49	4 360 000	—
2h 00′	0,30	0,60	0,49	5 280 000	—
2h 30′	0,40	0,66	0,49	5 200 000	—
3h 00′	0,35	0,51	0,49	5 480 000	—
3h 10′	—	—	—	—	1 ccm 2%iger Kochsalzlösung in die rechte Carotis injiziert.
3h 30′	0,45	0,65	0,49	5 000 000	—
4h 00′	0,50	0,97	0,50	5 200 000	—
4h 30′	0,40	0,64	0,50	5 120 000	—



Kurve 3 (Versuch 3). 1 ccm 2%iger Kochsalzlösung injiziert.

länger als bei intraarterieller. Im allgemeinen sind also die Veränderungen des Harn- und Blut-Kochsalzgehaltes nach intravenöser und intraarterieller Einverleibung dieser geringen Kochsalzmenge (0,01 bis 0,02 g) so gering, daß hier kaum von einer regulatorischen Wirkung der Zentren gesprochen werden kann; die Ursache dürfte wohl darin liegen, daß schon unmittelbar nach der Injektion in die Carotis die 1—2%igen Kochsalzlösungen in der Blutbahn verdünnt und auf isotone Konzentrationen gebracht worden waren, welche für die »Kochsalzzentren« nicht mehr den adäquaten Reiz bilden können.

Deswegen wurde eine zweite Reihe von Kaninchen mit konzentrierteren Salzlösungen, sonst aber in gleicher Weise wie vorher, behandelt; diese Tiere erhielten 1 ccm 5—10%iger Kochsalzlösungen teils intraarteriell, teils intravenös. Wie die Tabellen und Kurven 5, 10 und 11 der entsprechenden Versuche zeigen, waren die Ergebnisse dieser Reihe viel ausgeprägter, wie jene der vorigen und führten zu eindeutigen Schlüssen.

Versuch 5.

Kaninchen, 2,500 kg Gewicht. ♂.

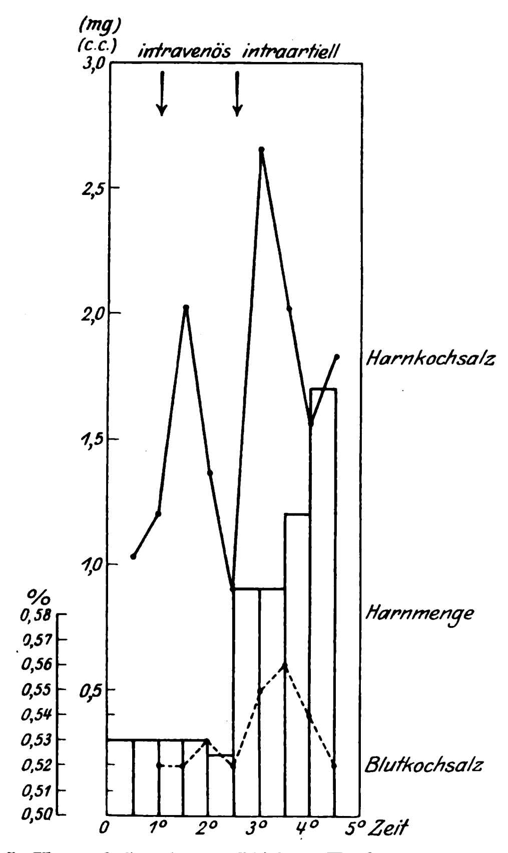
$11^h\ 30'$. 2 g Urethan per rectum gegeben.
$11^h\ 35'$. Operation.
$12^h\ 00'$. Harnblase entleert.

Zeit	Harn		Blut		Bemerkungen
	Menge in ccm	NaCl in mg	NaCl in %	Rote Blutkörperchenzahl	
$12^h\ 00'$—$12^h\ 30'$	0,3	1,03	—	—	—
$12^h\ 30'$—$1^h\ 00'$	0,3	1,21	0,52	5 080 000	$1^h\ 00'$ 1 ccm 5%iger Kochsalzlösung in die rechte Jugularis injiziert.
$1^h\ 00'$—$1^h\ 30'$	0,3	2,15	0,52	4 440 000	—
$1^h\ 30'$—$2^h\ 00'$	0,3	1,37	0,53	4 920 000	—
$2^h\ 00'$—$2^h\ 30'$	0,25	0,91	0,52	4 940 000	$2^h\ 45'$ 1 ccm 5%iger Kochsalzlösung in die rechte Carotis injiziert.
$2^h\ 30'$—$3^h\ 00'$	0,9	2,65	0,55	4 630 000	—
$3^h\ 00'$—$3^h\ 30'$	0,9	2,10	0,56	5 040 000	—
$3^h\ 30'$—$4^h\ 00'$	1,2	1,57	0,54	5 000 000	—
$4^h\ 00'$—$4^h\ 30'$	1,7	1,83	0,52	4 400 000	—

Zunächst sieht man, daß in den meisten Versuchen nach intravenöser Injektion der 5—10%igen Kochsalzlösung sowohl die Harn-

sekretion, als auch der Harn-Kochsalzgehalt gesteigert sind; während die Harnmenge etwa nach einer Stunde zur Norm zurückgekehrt ist, dauert die Hyperchlorurie 1—1½ Stunde nach der intravenösen Injektion noch an; doch ist in keinem Falle der Blut-Kochsalzgehalt wesentlich verändert.

Vergleicht man mit diesen Verhältnissen die Analysenergebnisse nach der intraarteriellen Injektion, so fällt neben der viel stär-



Kurve 5 (Versuch 5). 1 ccm 5%iger Kochsalzlösung injiziert.

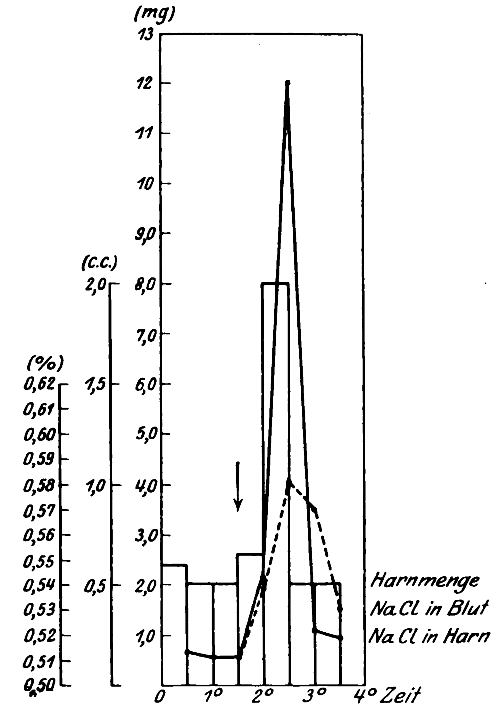
keren Vermehrung der Harnmenge und des Harnkochsalzes vor allem die starke Zunahme des Blutkochsalzes auf; alle diese Veränderungen dauern außerdem längere Zeit als bei der intravenösen Injektion an. Erwähnenswert ist, daß in manchen Fällen nach intraarterieller Injektion der hypertonischen Kochsalzlösung auffallend verdickter (konzentrierter) Harn abgeschieden wird. Endlich sei bemerkt, daß in

Versuch 10.

Kaninchen, 2,300 kg Gewicht. ♂.

11^h 45′. 2 g Urethan per rectum gegeben.
12^h 00′. Operation.
1^h 00′. Harnblase entleert.

Zeit	Harn		Blut		Bemerkungen
	Menge in ccm	NaCl in mg	NaCl in %	Rote Blutkörperchenzahl	
1^h 00′—1^h 30′	0,6	0,62	—	—	—
2^h 00′	0,5	0,52	—	—	—
2^h 30′	0,5	0,51	0,51	5 040 000	—
2^h 38′	—	—	—	—	1 ccm 10%iger Kochsalzlösung in die rechte Carotis injiziert. Nach der Injektion Harn verdickt.
3^h 00′	0,65	2,13	0,54	5 000 000	—
3^h 30′	2,0	11,96	0,58	4 720 000	—
4^h 00′	0,5	1,02	0,57	5 000 000	—
4^h 30′	0,5	0,99	0,53	4 760 000	—



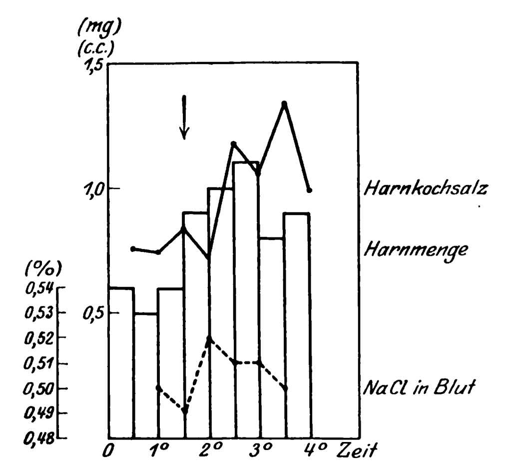
Kurve 10 (Versuch 10). 1 ccm 10%iger Kochsalzlösung in die A. carotis injiziert.

Versuch 11.

Kaninchen, 2,800 kg Gewicht. ♂.

8^h 40′. 2,5 g Urethan per rectum gegeben.
8^h 50′. Operation.
9^h 20′. Harnblase entleert.

Zeit	Harn		Blut		Bemerkungen
	Menge in ccm	NaCl in mg	NaCl in %	Rote Blutkörperchenzahl	
9^h 20′—9^h 50′	0,6	0,78	—	—	—
10^h 20′	0,5	0,76	0,50	—	—
10^h 50′	0,6	0,84	0,49	5 120 000	1 ccm 10%iger Kochsalzlösung in die rechte Jugularis injiziert.
11^h 20′	0,9	0,72	0,52	5 520 000	—
11^h 50′	1,0	1,18	0,51	5 120 000	—
12^h 20′	1,1	1,06	0,51	5 000 000	—
12^h 50′	0,8	1,33	0,50	4 740 000	—
1^h 20′	0,9	0,99	—	—	—



Kurve 11 (Versuch 11). 1 ccm 10%iger Kochsalzlösung in die rechte V. jugularis injiziert.

den meisten Fällen in den ersten 30 Minuten nach der intravenösen oder der intraarteriellen Einspritzung der hypertonischen Salzlösung die Zahl der roten Blutkörperchen vermindert ist, vermutlich als Ausdruck einer zentralen Regulation der Isotonie der Blutflüssigkeit; später geht die Erythrocytenzahl zur Norm zurück und schlägt sogar zuweilen in eine Vermehrung der roten Blutkörperchen über.

Aus den eben erwähnten Versuchen geht hervor, daß nach Injektion 5—10%iger Kochsalzlösungen in die A. carotis der Harn- und Blut-Kochsalzgehalt viel stärker ansteigt als nach intravenöser Einspritzung derselben Lösungen. Wir glauben zu der Annahme berechtigt zu sein, daß diese Vermehrung zurückzuführen ist auf die regulatorische Tätigkeit der »Kochsalzzentren«, welche durch die intraarteriell eingeführte hypertonische Kochsalzlösung in den adäquaten Reizzustand versetzt worden sind.

II. Verhalten des Harn- und Blut-Kochsalzgehaltes nach Injektion hypotonischer Kochsalzlösungen.

Es war nach den bisherigen Erfahrungen für uns von Belang, ob auch hypotonische Lösungen oder gar destilliertes Wasser in die A. carotis eingeführt die »Kochsalzzentren« irgendwie beeinflussen könnten. Es wurden demnach in den folgenden Versuchen 0,2%ige Kochsalzlösungen und auch destilliertes Wasser in gleicher Weise verwendet, wie in den früheren Versuchen die hypertonischen Salzlösungen.

Wie aus den Analysenergebnissen der Versuche 12 und 14 (s. Tabellen und Kurven 12 und 14) zu ersehen ist, steigt nach Injektion von 1 ccm 0,2%iger Kochsalzlösung in die A. carotis die Harnmenge stark an, während der Harn-Kochsalzgehalt deutlich abnimmt. Ähnliche Änderungen der Harnmenge und des Harn-Kochsalzgehaltes treten wohl auch nach intravenöser Injektion derselben Lösung ein, doch sind hier die Abweichungen von der Norm viel geringer, als nach intraarterieller Einspritzung. Die gleichen Änderungen wie nach Verwendung von 0,2%iger Kochsalzlösung setzen auch nach Injektion von 1 ccm destillierten Wassers ein (s. Versuch 14).

Was den Kochsalzgehalt des Blutes anlangt, so sehen wir bemerkenswerter Weise nach intravenöser Injektion der hypotonen Salzlösung oder von 1 ccm destillierten Wassers gar keine Änderung desselben nach intraarterieller Einführung, zuweilen aber eine leichte Zunahme, die freilich nicht die Werte erreicht, wie sie nach Anwendung hypertonischer Lösungen zu beobachten sind.

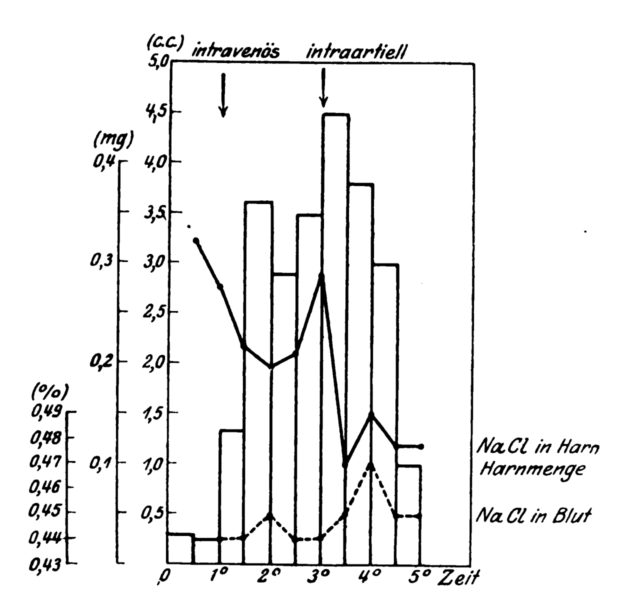
Beachtenswert scheint das Verhalten der roten Blutkörperchen nach intravenöser und intraarterieller Injektion der hypotonen Lösungen; während nach Injektion in die Carotis die Erythrocytenzahl schon in den ersten 30 Minuten zunimmt, sinkt sie in der Regel nach der intravenösen Injektion ab; in beiden Fällen erfolgt nach 1—1½ Stunden allmählich Rückkehr zur Norm. Besonders merkwürdig ist es, daß auch nach Wasserinjektion und zwar sowohl nach intravenöser

Versuch 12.

Kaninchen 2,600 kg Gewicht. ♂.

11h 30′. 2 g Urethan per rectum gegeben.
11h 35′. Operation.
12h 00′. Harnblsse entleert.

Zeit	Harn		Blut		Bemerkungen
	Menge in ccm	NaCl in mg	NaCl in %	Rote Blutkörperchenzahl	
12h 00′—12h 30′	0,3	0,32	—	—	—
1h 00′	0,25	0,28	0,44	5 080 000	1 ccm 0,2%iger Kochsalzlösung in die rechte Jugularis injiziert.
1h 30′	1,35	0,22	0,44	4 760 000	—
2h 00′	3,6	0,20	0,45	5 400 000	—
2h 30′	2,9	0,21	0,44	5 480 000	—
3h 00′	3,5	0,29	0,44	5 280 000	1 ccm 0,2%iger Kochsalzlösung in die rechte Carotis injiziert.
3h 30′	4,5	0,10	0,45	6 120 000	—
4h 00′	3,8	0,15	0,47	6 320 000	—
4h 30′	3,0	0,12	0,45	5 640 000	—
5h 00′	1,0	0,12	0,45	5 920 000	—



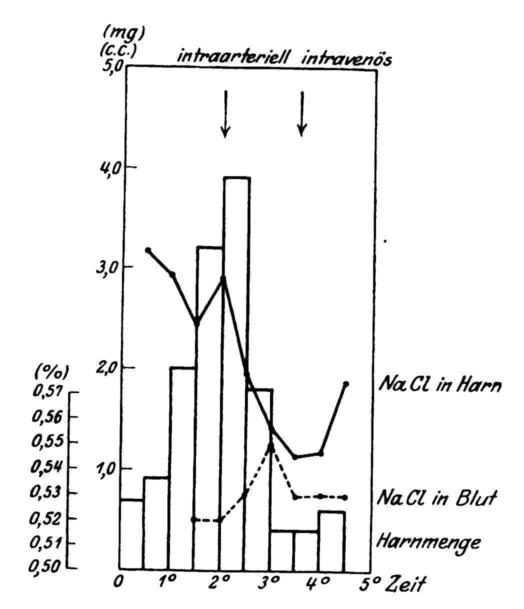
Kurve 12 (Versuch 12). 1 ccm 0,2%iger Kochsalzlösung injiziert.

Versuch 14.

Kaninchen, 2,400 kg Gewicht. ♂.

11^h 45′. 2 g Urethan per rectum gegeben.
12^h 00′. Operation.
1^h 00′. Harnblase entleert.

Zeit	Harn		Blut		Bemerkungen
	Menge in ccm	NaCl in mg	NaCl in %	Rote Blutkörperchenzahl	
1^h 00′—1^h 30′	0,7	3,16	—	—	—
2^h 00′	0,92	2,95	0,52	—	—
2^h 30′	2,0	2,45	0,52	5 600 000	—
3^h 00′	3,2	2,90	—	—	—
3^h 05′	—	—	—	—	1 ccm Aqua dest. in die rechte Carotis injiziert.
3^h 30′	3,9	1,96	0,53	6 160 000	—
4^h 00′	1,8	1,41	0,55	6 120 000	—
4^h 30′	0,4	1,15	0,53	6 000 000	—
4^h 35′	—	—	—	—	1 ccm Aqua dest. in die rechte Jugularis injiziert.
5^h 00′	0,4	1,17	0,53	7 200 000	—
5^h 30′	0,6	1,89	0,53	6 120 000	—



Kurve 14 (Versuch 14). 1 ccm Aqua destillata injiziert.

wie intraarterieller die Erythrocytenzahl in den ersten 30 Minuten nicht abnimmt, sondern im Gegenteil ähnlich wie nach intraarterieller hypotoner Infusion deutlich zunimmt.

Als wichtigstes Ergebnis dieser Versuchsreihe ist wohl die Tatsache anzusehen, daß nach Einwirkung selbst kleiner Mengen hypotonischer Kochsalzlösung oder von Wasser auf die nervösen Regulationszentren sofort die Kochsalzausscheidung durch die Nieren eingestellt wird, also gegenläufige Maßnahmen eingeleitet werden von denen, wie sie nach intraarterieller Einführung hypertonischer Lösungen in den früheren Versuchsreihen festzustellen waren. Die nach Einfließen hypotonischer Salzlösungen oder Wassers in die Carotis allmählich hervortretende Vermehrung des Blutkochsalzes ist wohl als Folgeerscheinung der zentral bedingten renalen Kochsalzretention anzusehen. Auch die Zunahme der Erythrocytenzahl nach intraarterieller Infusion von hypotonen Lösungen oder Wasser deutet auf einen zentralen Regulationsmechanismus hin, der jenem entgegengerichtet ist, wie wir ihn bei Verwendung hypertonischer Salzlösungen beobachtet haben.

Zusammenfassung.

Wenn wir die Resultate unserer Versuche überblicken, so sind die wichtigsten Ergebnisse folgende:

1. Injektion hypertonischer Kochsalzlösungen (1 ccm 5—10 %iger Lösung) in die A. carotis peripherwärts erzeugt eine viel stärkere Hyperchlorurie und Hyperchlorämie als die Injektion derselben Lösungen in die V. jugularis; diese auffällig deutlichen Unterschiede verschwinden, wenn die Konzentration der infundierten Lösungen auf 1—2 % Kochsalzgehalt (1 ccm 1—2 %iger Lösung) herabsinkt.

2. Injektion hypotonischer Kochsalzlösung (1 ccm 0,2 %iger Lösung) oder der gleichen Menge destillierten Wassers in das periphere Carotisblut erzeugt eine stärkere Hypochlorurie und eine deutlichere Hyperchlorämie als die Infusion derselben Stoffe in die V. jugularis.

Auf Grund dieser Tatsachen können wir wohl annehmen, daß es eine zentrale nervöse Regulation des Kochsalzstoffwechsels gibt und daß diese »Kochsalzzentren« durch den Kochsalzgehalt des im Gehirn zirkulierenden Blutes beeinflußt werden. Wenn der Kochsalzgehalt im Gehirnblut zunimmt, reguliert das Kochsalzzentrum derart, daß einerseits die Kochsalzausschwemmung aus der Niere ansteigt, andererseits die Gewebe ihr Kochsalz in die Blutbahn abgeben, um seine rasche Ausscheidung durch die Niere zu bewirken.

Nimmt aber der Kochsalzgehalt im Gehirnblut ab, so erfolgt die Einstellung durch die »Kochsalzzentren« in entgegengesetzter Richtung, indem nunmehr die Kochsalzausscheidung durch die Niere gesperrt wird, wodurch allmählich sich der Blut-Kochsalzgehalt wieder auf den normalen Schwellenwert hebt und den kochsalzarmen Geweben Salz zuführt, während der Harn-Kochsalzgehalt vorübergehend abnimmt.

Sollte die eingangs erwähnte Beobachtung von Veil, daß Hypochlorämie nach Salzstich auch bei nephrektomierten Tieren eintritt, zutreffen, dann wäre auch eine zentrale Regulation auf die Gewebe in dem Sinne anzunehmen, daß diese unter zentralen Einflüssen das Kochsalz festhalten und so ein rascheres Wiederauffüllen der Kochsalzdepots ermöglichen. Es läßt sich daher die Regulation durch die Kochsalzzentren in folgenden 2 Abbildungen darstellen:

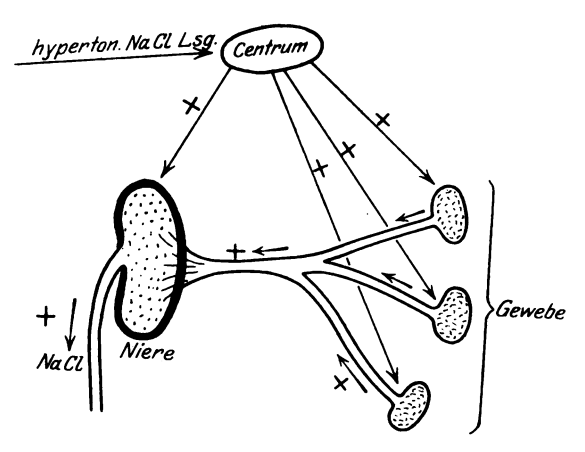


Abb. 1. + = Vermehrung der Kochsalzausscheidung.

3. Injektion von 1 ccm hyper- oder hypotonischer Lösungen in die Blutbahn erzeugt in den meisten Fällen eine Zunahme der Diurese; dieselbe ist in der Regel viel stärker bei intraarterieller als bei intravenöser Injektion; wie weit diese Steigerung der Harnsekretion nach hypertonischen Salzlösungen nur eine Folge der Hyperchlorurie ist oder durch den Regulationsmechanismus der »Kochsalzzentren« selbständig bedingt wird geht aus unseren Versuchen nicht eindeutig hervor; nur der Umstand, daß auch hypotonische Salzlösungen nach intraarterieller Infusion eine Polyurie erzeugen, die mit einer Hypochlorämie einhergeht, würden darauf schließen lassen, daß der Polyurie ein selbständiger, von der Salzausscheidung unabhängiger zentraler Regulationsmechanismus des Wasserwechsels zugrunde liegt.

4. In den meisten Fällen bewirkt die intravenöse und intraarterielle Injektion hypertonischer Salzlösungen in der ersten halben Stunde eine Abnahme der Erythrocytenzahl, jene von hypotonischer Salzlösung und von Wasser eine Zunahme der Erythrocyten. Es lag zunächst die Frage vor, ob diese merkwürdigen Schwankungen, die ja allmählich im Laufe von 1—1$^{1}/_{2}$ Stunden wieder zur Norm zurückkehren, nicht mit den nach Injektionen in die Blutbahn auftretenden Blutdruckänderungen zusammenhängen. Einschlägige Versuche zeigten, daß nur die intraarterielle Injektion hyper- und hypotonischer Kochsalzlösung, sowie von Wasser eine Blutdrucksteigerung bewirke, während die intravenöse Infusion so geringer Flüssigkeits-

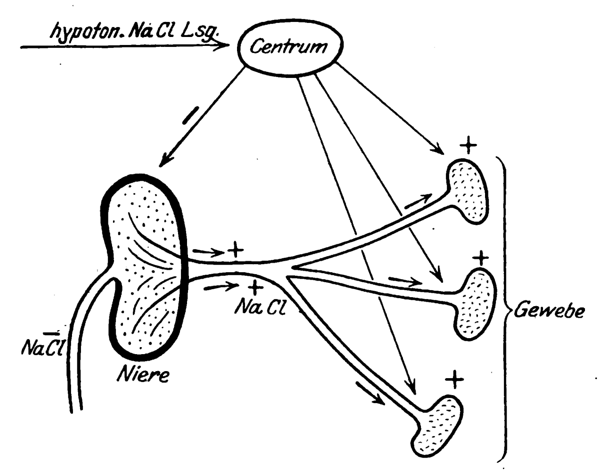


Abb. 2. + = Vermehrung des Kochsalzes. — = Hemmung der Kochsalzausscheidung.

und Salzmengen, wie sie von uns verwendet worden waren, keine merklichen Blutdruckschwankungen erzeugen. Schon aus der Beobachtung, daß in dem einen Falle (intraarterielle Infusion hypertonischer Salzlösungen) die Erythrocytenzahl sinke, in dem anderen aber (intraarterielle Infusion von hypotonischer Salzlösung und von Wasser) deutlich ansteige, wiewohl der Blutdruck infolge der Kontraktion des Gefäßsystems in beiden Fällen gleichermaßen in die Höhe gehe, läßt sich mit Sicherheit schließen, daß in unseren Fällen die Änderung der Blutkörperchenzahl mit den Blutdruckschwankungen nicht zusammenhängen könne, zumal in den meisten Fällen auch die intravenöse Infusion ohne wesentliche Blutdruckschwankung dennoch zu einer Änderung der Erythrocytenzahl Anlaß gibt und zwar im gleichen

Sinne wie die intraarterielle Infusion. Es liegt am nächsten, in diesen Konzentrationsänderungen des Blutplasma eine zweckmäßige, wahrscheinlich mit der Kochsalzregulation gleichzeitig ausgelöste zentrale Steuerung des Wassergehaltes des Blutes zur Erhaltung der Isotonie zu erblicken.

Schlußsätze.

Die »Kochsalzzentren« werden durch den jeweiligen, von der isotonen Konzentration abweichenden Salzgehalt des Blutes erregt und führen durch Sperrung und Öffnung des Nierenfilters, Lockerung und Festigung der Salzdepots in den Geweben und Konzentrierung und Verdünnung des Blutplasmas wieder zur normalen Isotonie des Blutes und der Gewebssäfte; die Regulation der Blutzusammensetzung durch die »Kochsalzzentren« erfolgt also mittels ähnlicher Mechanismen wie die Regulation der Bluttemperatur durch das »Wärmzentrum«.

Literatur.

1. Eckhard, Beiträge zur Anat. u. Physiol. 1869, Bd. 4, S. 155 und 1870, Bd. 5, S. 147. — 2. Jungmann und Erich Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913, Bd. 73, S. 49. — 3. Veil, Ebenda 1920, Bd. 87, S. 189. — 4. Leschke, Zeitschr, f. klin. Med. Bd. 87, Hft. 3/4. — 5. Brugsch, Dresel und Lewy, Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1920, Bd. 21, S. 358. — 6. Kahn, Arch. f. Physiol. (Engelmann) 1904, Suppl. S. 81. — 7. Barbour, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 70, S. 1. — Hashimoto, Ebenda 1915, Bd. 78, S. 394.

XII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Wien.

Über die Resorption aus ausgeschalteten Darmschlingen.

(Eingegangen am 8. XI. 1924.)

I. Teil: Resorption von Wasser und Salzen.

Von E. Knaffl-Lenz und S. Nogaki.

Die ursprüngliche Annahme, daß bei der Aufnahme von Flüssigkeiten und gelösten Stoffen aus dem Darmlumen osmotische Kräfte allein wirksam seien, wurde durch die eingehenden Untersuchungen von Heidenhain[1]) bereits vor 30 Jahren widerlegt. Anschließend an diese Untersuchungen entspann sich noch durch Jahre ein Kampf um diese Ansichten. Speziell durch die Arbeiten von Cohnheim[2]) wurde aber gezeigt, daß die treibenden Kräfte nicht im osmotischen Druck oder Blutdruck zu suchen sind, sondern in einer aktiven Tätigkeit der Darmepithelien, welche durch den osmotischen Druck jedoch beeinflußt wird. Die Darmwand zeigte sich hierbei für gelöste Stoffe nur in einer Richtung permeabel; es traten bei Verwendung von stark hypertonischen Lösungen nur verschwindende Mengen von Blutsalzen in der Darmflüssigkeit auf.

Die vorliegende Arbeit wurde unternommen, um die Beeinflussung von Resorption und Sekretion durch Pharmaka zu studieren. Zu diesem Zwecke wurde eine Methode ausgearbeitet, die gestattet, unter physiologischen Bedingungen sowohl die Resorption als auch die Sekretion in Serienversuchen an demselben Tiere quantitativ zu

---

1) Heidenhain, Pflügers Archiv 1894, Bd. 56, S. 579.

2) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biologie 1897, Bd. 36, S. 129; 1898, Bd. 37, S. 443; 1899, Bd. 38, S. 419; 1900, Bd. 39, S. 1. Zeitsch. f. phys. Chemie 1901, Bd. 33, S. 9; 1902, Bd. 35, S. 416; 1902, Bd. 36, S. 13.

verfolgen. Hierbei wurde in Übereinstimmung mit den älteren Anschauungen gefunden, daß die Resorption als aktive Zelltätigkeit aufgefaßt werden muß und nicht durch osmotische Kräfte zustande kommt, daß aber letztere den Resorptionsvorgang wesentlich beeinflussen können. Es hat sich ferner gezeigt, daß der Darm unter physiologischen Bedingungen sowohl für Salze als auch für Wasser nur in der Richtung von innen nach außen permeabel ist und daß der Konzentrationsausgleich von anisotonischen Lösungen nicht durch Osmose oder Diffusion, sondern nur durch Resorption und Sekretion bedingt wird.

Experimenteller Teil.

A. Versuche am Dünndarm.

Methodik.

Die Versuche wurden an Hunden mit modifizierter Vellascher Darmfistel ausgeführt.

Eine etwa 12—15 cm lange gut vaskularisierte Jejunumschlinge wurde vom Darm abgetrennt, deren Enden sorgfältig vernäht und der restliche Darm durch seitliche Anastomose wieder vereinigt. In das ausgeschaltete Stück wurden zwei 8 mm weite Kanülen durch seitliche Schlitze eingeführt, welche durch Tabaksbeutelnaht um die Kanülen zugezogen wurden. Die Kanülen wurden dann seitlich von der Laparotomiewunde durch die Bauchwand durchgeführt und durch aufgeschraubte Metallplättchen am Zurückgleiten verhindert. Zur rascheren Verlötung der Darmwand mit dem Peritoneum hat es sich als zweckmäßig erwiesen, ein Stück Netz dazwischen zu schalten. Glatte Metallkanülen bewährten sich am besten, während solche aus Ebonit vom Darmsaft angegriffen werden und durch ihre rauhe Oberfläche zu Nekrosen der Darmschleimhaut führen. Von besonderer Wichtigkeit war es, in der ersten Woche nach der Operation die Darmschlinge täglich mit warmer Ringerlösung zu durchspülen. Speziell bei hoch angelegten Fisteln zeigten sich, solange die Schleimhaut nicht vollständig regeneriert war, durch Sekretstauung schwere Autointoxikationen, die in einigen Fällen auch zum Tode führten. Überlebten die Hunde die erste Woche, so konnten sie monatelang für Versuche benützt werden.

Die Versuche selbst wurden so ausgeführt, daß an der einen Kanüle ein mit einer Bürette verbundener Dreiweghahn angeschlossen, die andere Kanüle aber durch einen Glashahn abgeschlossen wurde. Durch verschiedene Stellung des Dreiweghahnes war es möglich, entweder eine bestimmte Flüssigkeitsmenge in den Darm einfließen oder die Flüssigkeit aus dem Darme abfließen zu lassen. Die körperwarmen Lösungen wurden unter geringem Druck in den Darm infundiert und die eingeflossene Menge an der Bürette abgelesen. Nach gegebener Zeit wurde die nicht resorbierte Menge aus dem Darme abgelassen und das Volumen gemessen. Bei stärkerer Peristaltik des Darmes mußte während des Versuchs behufs Druckausgleichung die Kommunikation mit der Bürette erhalten bleiben,

da sonst Flüssigkeit neben den Kanülen herausgepreßt wurde. Es bedingt dies einen kleinen Fehler bei jenen Versuchen, bei welchen die Konzentration der infundierten Flüssigkeit sich während der Resorption änderte. Diesbezügliche Versuche haben aber gezeigt, daß der Versuchsfehler höchstens 5—10 % beträgt. Bei dieser Anordnung erhält man auch an verschiedenen Hunden untereinander gut übereinstimmende Resultate, wenn man das Mittel aus zwei bis drei Einzelversuchen nimmt. Wichtig ist, daß die infundierte Menge bei den Versuchen nicht zu stark differiert. Bei großen Mengen (20 ccm) zeigt sich eine Verlangsamung der Resorption, da die resorbierende Fläche nicht im Verhältnis zum Volumen zunimmt.

Der Salzgehalt der Lösungen vor und nach der Infusion wurde teilweise mit Leitfähigkeit, teilweise durch Titration und Trockenrückstandsbestimmung festgestellt. Das Chlor wurde nach Bang mit 0,01 n Silbernitratlösung titriert mit Kaliumchromat als Indikator unter Zusatz von Alkohol. Die Konzentration der Sulfatlösungen wurde durch Bestimmung des Trockenrückstandes, die Konzentration von Mischungen von Sulfaten und Chloriden durch Titration des Chlors und durch Wägung des Trockenrückstandes ermittelt, wodurch das Verhältnis zwischen Chlor und Sulfatgehalt berechnet werden konnte. Die Konzentration von Calciumchloridlösungen wurde ebenfalls durch Chlorbestimmungen festgestellt.

Als isotonisch für den Darm erwies sich eine 0,8 %ige Chlornatriumlösung, während eine 0,9 %ige bereits schwach hypertonisch wirkte; es wurde mehr Salz als Wasser resorbiert. Als isotonische Calciumchlorid- und Natriumsulfatlösungen wurden solche benützt, welche die gleiche Gefrierpunktserniedrigung wie eine 0,8 %ige, Kochsalzlösung zeigten. Von einer gleichzeitigen Bestimmung des allfällig sezernierten Natriumbikarbonates wurde abgesehen, da die Mengen für eine quantitative Bestimmung zu gering waren und das Versuchsresultat nicht beeinflußten.

Einige Versuche wurden auch am narkotisierten Darme ausgeführt. Die Narkose des Darmes durch Vorbehandlung mit äthergesättigter Kochsalzlösung war zu gering, um deutliche Unterschiede in der Resorptionsgeschwindigkeit zu zeigen. Der Zusatz von Äther oder von anderen anästhesierenden Substanzen zu den zu untersuchenden Lösungen war ausgeschlossen, da hierdurch der osmotische Druck derselben und damit die Resorptionsgeschwindigkeit geändert würde. Es gelang aber durch Vorbehandlung des Darmes mit 1 %iger Novokainlösung unter Zusatz von wenig Adrenalin oder noch viel wirksamer mit 0,5—1 %igen Tutokainlösungen die aktive Tätigkeit der Darmzellen soweit herabzusetzen, daß die Resorptionsgeschwindigkeit um 50—70 % verringert wurde. Die geringen Adrenalinmengen, welche den narkotisierenden Lösungen zugesetzt waren, hatten keinen merklichen Einfluß auf die Resorptionsgeschwindigkeit, wie spezielle Versuche zeigten. Es wurde hierdurch nur die gefäßerweiternde Wirkung des Novakains und Tutokains behoben.

Resorptionsversuche.

Ein Teil der Durchschnittsergebnisse der zahlreichen Versuche, die an drei Hunden ausgeführt wurden, seien der Kürze halber in tabellarischer Form wiedergegeben.

Versuche mit Ringerlösung[1]).

1		2	3		4	5	6
a	b		a	b			
0,72	0,71	7	— 0,37	— 53	10	— 53	4
0,72	0,72	9	— 0,47	— 52	10	— 52	2
0,72	0,72	12	— 0,40	— 50	15	— 50	4
0,42	0,53	10	— 0,70	— 70	10	— 62	5
0,19	0,40	9	— 1,10	— 65	5	— 32	7
0,19	0,44	11	— 0,79	— 72	10	— 36	3
0,19	0,50	13	— 0,72	— 82	15	— 55	3
0,11	0,20	9	— 1,00	— 45	3	— 1	4
0,11	0,22	9	— 0,90	— 61	5	— 2	7
0,10	0,23	13	— 0,52	— 60	15	— 9	2

Versuche mit Kochsalzlösung.

1		2	3		4	5	6	Bemerkungen
a	b		a	b				
2,00	1,55	10	+ 0,38	+ 38	10	+ 7	6	—
1,30	0,94	10	+ 0,58	+ 29	5	— 7,7	3	—
1,30	0,84	9	+ 0,36	+ 40	10	— 10	3	—
1,24	0,93	8	+ 0,42	+ 26	5	— 5	3	—
0,90	0,83	9	— 0,24	— 27	10	— 34	4	—
0,85	0,84	10	— 0,30	— 30	10	— 29	5	mit Leitfähigkeit bestimmt
0,80	0,80	10	— 0,40	— 40	10	— 40	5	—
0,80	0,80	13	— 0,57	— 22	5	— 22	5	—
0,77	0,77	10	— 0,46	— 23	5	— 23	4	—
0,50	0,70	12	— 0,58	— 48	10	— 27	4	mit Leitfähigkeit bestimmt
0,40	0,49	13	— 1,40	— 55	5	— 46	4	—
0,40	0,54	15	— 0,92	— 61	10	— 47	3	—
0,11	0,20	14	— 2,00	— 42	3	+ 4	5	—
0,11	0,21	12	— 0,96	— 40	5	+ 4	3	—
0,11	0,23	20	— 1,00	— 75	15	— 5	3	—
0,00	0,13	9	— 1,10	— 60	5	—	4	—
0,00	0,18	9	— 0,90	— 50	5	—	3	—

1) In den Tabellen ist unter: 1 die Salzkonzentration der infundierten Lösung vor (a) und nach (b) dem Verweilen im Darme in %; 2 die infundierte Menge in ccm; 3 die Ab- oder Zunahme des Volumens der Lösung nach gegebener Zeit pro Minute in ccm (a), unter (b) in %; 4 die Verweildauer im Darme, in Minuten; 5 die Ab- oder Zunahme der eingeführten Salzmenge in %; 6 die Anzahl der Einzelversuche angeführt.

Versuche mit Natriumchloridlösungen am narkotisierten Darme.

1 a	1 b	2	3 a	3 b	4	5	6	Bemerkungen
1,20	0,98	9	+ 0,10	+ 5,5	5	— 14	3	0,5 % Tutokain
0,85	—	10	— 0,54	— 5,4	10	—	4	0,5 » Novokain und Äther
0,77	0,77	14	— 0,20	— 7,0	5	— 7	3	1 % Novokain
0,40	0,43	12	— 0,60	— 25	5	— 24	3	1 » »
0,40	—	12	— 0,32	— 27	10	—	3	0,5 % Tutokain

Versuche mit Kalziumchloridlösungen.

1 a	1 b	2	3 a	3 b	4	5	6
1,14	1,02	9	— 0,20	— 22	10	— 30	4
1,11	0,99	11	— 0,22	— 10	5	— 28	5
1,03	1,00	9	— 0,32	— 35	10	— 36	5
0,98	0,95	10	— 0,56	— 28	5	— 30	4
0,47	0,62	10	— 1,00	— 50	5	— 34	2
0,25	0,36	9	— 1,00	— 54	5	— 34	3
0,12	0,21	11	— 1,70	— 47	3	— 8	5
0,12	0,22	11	— 1,10	— 48	5	— 5	3
0,12	0,32	10	— 0,47	— 70	15	— 20	2

Versuche mit Natriumsulfatlösungen.

1 a	1 b	2	3 a	3 b	4	5	6
1,47 Na_2SO_4	1,42 Na_2SO_4 + 0,07 NaCl	8	— 0,06	— 7	10	— 4 Na_2SO_4	5
0,66 Na_2SO_4 + 0,37 NaCl	0,72 Na_2SO_4 + 0,32 NaCl	10	— 0,12	— 12	10	— 4 Na_2SO_4 — 24 NaCl	5
1,08 Na_2SO_4 + 0,19 NaCl	1,22 Na_2SO_4 + 0,17 NaCl	11	— 0,15	— 20	15	— 0,9 Na_2SO_4 — 28 NaCl	5
1,08 Na_2SO_4 + 0,19 NaCl	0,17 NaCl	9	— 0,12	— 28	20	— 37 NaCl	3
0,38 Na_2SO_4	0,54 Na_2SO_4 + 0,04 NaCl	9	— 0,58	— 32	5	— 3,8 Na_2SO_4	5
0,38 Na_2SO_4	0,77 Na_2SO_4 + 0,06 NaCl	11	— 0,57	— 52	10	— 2,4 Na_2SO_4	3

Die Versuche mit Ringer- und Kochsalzlösungen zeigen, daß sich beide gleich verhalten. 0,8 %ige Lösungen erwiesen sich für den Darm

als isotonisch, es wurde aus ihnen ebensoviel Wasser als Salz resorbiert. 0,9%ige Lösungen wurden langsamer aufgenommen und nahmen während der Resorption ein wenig an Kochsalz ab. Der Salzgehalt übt auf die Resorptionsgeschwindigkeit einen bedeutenden Einfluß aus. Mit sinkendem Salzgehalt steigt dieselbe rasch an, sie ist bei einer 4%igen Lösung bereits doppelt so groß als bei einer 0,8%igen. Bei weiterer Abnahme des Salzgehaltes nimmt die Geschwindigkeit weiter zu. Destilliertes Wasser wird jedoch scheinbar nicht schneller resorbiert als 0,1%ige Lösungen. Es wirkt als Reiz und veranlasst Sekretion von Darmsaft, was an den reichlichen Schleimflocken erkenntlich ist. Die geringen Kochsalzmengen (0,13%), die hierbei im nicht resorbierten Darminhalt gefunden werden, stammen jedenfalls aus dem Darmsekret. Während der Resorption von hypertonischen Lösungen nimmt der Salzgehalt ständig zu, da viel mehr Wasser als Salz resorbiert wird. Bei sehr verdünnten Lösungen wird in den ersten Minuten fast nur Wasser resorbiert und in dem Maße als dadurch die Konzentration steigt, nimmt die Menge des aufgenommenen Salzes zu, die Resorptionsgeschwindigkeit dagegen ab. Man ersieht hieraus deutlich den hemmenden Einfluß des Salzes. Dieser kann so groß werden, daß dadurch die Resorption sowohl von Wasser als auch von Salz vollständig gehemmt wird (2%). Konzentriertere Lösungen als 1% bewirken starke Sekretion von Darmsaft. Bei 2%igen Lösungen nimmt das Volumen der infundierten Flüssigkeit um 38% zu. Daß es sich hierbei um Sekretion und nicht um Diffusion von Wasser handelt, zeigt sich darin, daß der absolute Salzgehalt steigt, während die Konzentration durch Verdünnung mit dem 0,8—0,9%igen Darmsekret abnimmt. Während die absolute Salzmenge anfangs um 7% zunimmt, sinkt die Konzentration von 2% auf 1,55%. Auch 1,3%ige Lösungen bewirken noch starke Sekretion (29%), aus ihnen wird aber bereits Kochsalz resorbiert, und zwar prozentual zunehmend mit der Resorptionsdauer, obwohl der Salzgehalt der infundierten Flüssigkeit dabei abnimmt.

Die Isotonie von stark hypertonischen Lösungen wird daher zuerst nur durch Verdünnung mit Darmsekret erreicht und von gewissen Konzentrationen abwärts auch durch Resorption von Salz. Narkotisiert man den Darm, was durch Vorbehandlung desselben mit Novokain- oder Tutokainlösungen bis zu einem gewissen Grade möglich ist, so kann die Resorptionsgeschwindigkeit auf ein Drittel herabgesetzt werden. Auch die Volumzunahme nach Infusion hypertonischer Lösungen wird dadurch auf ein Viertel des normalen Wertes verringert. Eine vollständige Hemmung von Sekretion und Resorption

ließ sich aber nicht erreichen, da die Anästhetika den zu prüfenden Lösungen ohne Änderung des osmotischen Druckes nicht zugesetzt werden können. Durch die verhältnismäßig rasche Resorption dieser lipoidhaltigen Körper würde der osmotische Druck während des Versuches ständig abnehmen und wenig übersichtliche Versuchsresultate liefern. Bei Vorbehandlung des Darmes mit narkotischen Lösungen läßt sich aber eine längerdauernde Anästhesie nicht erreichen, so daß eine bedeutende Hemmung der Resorption und Sekretion nur bei kurzdauernden Versuchen zu erwarten ist.

Die Versuche mit Calciumchloridlösungen, von denen sich eine 1,03%ige als isotonisch erwies, haben das überraschende Ergebnis geliefert, daß sie fast ebenso schnell wie Kochsalzlösungen resorbiert werden und sich auch bei den verschiedenen Konzentrationen analog verhalten. Diese Befunde sprechen daher gegen die Annahme, daß Calciumsalze durch Verdichtung der Gewebe die Permeabilität herabsetzen, wenigstens soweit es den Resorptionsvorgang betrifft.

Dagegen zeigt es sich, daß isotonische Natriumsulfatlösungen kaum resorbiert werden. Aus hypotonischen wird dagegen Wasser aufgenommen, jedoch viel langsamer als aus Chloridlösungen. Natriumsulfat selbst geht fast gar nicht hindurch, die resorbierte Menge betrug nie mehr als 4% der eingeführten. Werden isotonische Mischungen von Chlorid und Sulfat infundiert, so wird das Chlorid ebenso schnell resorbiert, als ob es allein vorhanden wäre. Der Chlorgehalt der Lösungen nimmt ab, der Sulfatgehalt dagegen steigt an. Die Resorptionsfähigkeit des Darmes wird daher durch das Sulfat selbst nicht beeinträchtigt. Der geringe Chlorgehalt, welcher nach dem Verweilen der Sulfatlösungen im Darme nachweisbar ist, stammt vom Darmsekret. Die Lösungen enthalten immer mehr Schleimflocken als die Kochsalzlösungen unter denselben Bedingungen.

Würde der Konzentrationsanstieg bei der Resorption hypotonischer Lösungen durch Diffusion von Salz aus den Geweben zustande kommen, so müßten entsprechende Mengen von NaCl in den hypotonischen Na_2SO_4-Lösungen nachweisbar sein. Da dies nicht der Fall ist, kann die Konzentrationszunahme nur darauf beruhen, daß aus solchen Lösungen mehr Wasser als Salz resorbiert wird.

B. Versuche an Dickdarmschlingen.

Die Anlegung analoger Vellafisteln am Dickdarm des Hundes bereitet große technische Schwierigkeiten, da infolge der Kürze und Fixierung des Kolons die seitliche Anastomose nicht durchführbar ist. Man gelangt aber zum Ziele, wenn man eine Dickdarmschlinge

ausschaltet und ebenso mit Kanülen versieht wie dies am Dünndarm erfolgte, das Cökum reseziert und das Ileum seitlich mit dem Kolon anastomisiert.

Leider konnten an dem Hunde an dem die Operation gut gelang nur wenige Versuche gemacht werden, da nach kurzer Zeit durch Abknickung der ausgeschalteten Schlinge eine Verwachsung der Schleimhaut eintrat, welche die Schlinge undurchgängig machte.

Die Versuche ergaben, daß Kochsalzlösungen annähernd mit der gleichen Geschwindigkeit wie im Dünndarm resorbiert wurden. Ein Unterschied zeigte sich aber in der Aufnahme von Calciumchloridlösungen.

1,3 %ige Calciumchloridlösung (entsprechend einer 1 %igen Kochsalzlösung) wurde nicht resorbiert und rief bereits eine 10 %ige Volumvermehrung hervor. Das Volumen einer 1,14 %igen Lösung, von welcher in der Dünndarmschlinge 22 % aufgenommen wurden, veränderte sich nach 10 Minuten Verweildauer nicht. Von einer der physiologischen Kochsalzlösung isotonischen Lösung (1,03 %), welche im Dünndarm zu 35 % resorbiert wurde, wurden in der gleichen Zeit nur 14 % aufgenommen. Auch die Resorption hypertonischer $CaCl_2$-Lösungen war viel langsamer als im Jejunum. Durch die Arbeiten von E. Voit[1]), Forster[2]), Rey[3]), Rüdell[4]), Raudnitz[5]) u. a. wissen wir, daß subkutan oder intravenös beigebrachte Ca-Salze rasch im Dickdarm ausgeschieden werden. In den vorliegenden Versuchen könnte eine Wiederausscheidung der resorbierten Ca-Salze in den Darm die verlangsamte Resorption vortäuschen. Gelegentlich von Untersuchungen über die Ausscheidung von Pharmaka durch den Dickdarm soll diese Frage noch näher untersucht werden.

Versuche mit NaCl-Lösungen.

1		2	3		4	5	6
a	b		a	b			
0,90	0.90	16	— 0,5	— 33	5	— 33	4
0,85	0,85	10	— 0,38	— 38	10	— 38	6
0,45	0,54	10	— 0,37	— 37	10	— 24	3

1) E. Voit, Zeitschr. f. Biol. 1880, Bd. 16, S. 93.
2) Forster, Arch. f. Hygiene 1885, Bd. 2, S. 385.
3) Rey, Arch. f. exper. Path. und Pharm. 1895, Bd. 35, S. 295.
4) Rüdell, Ebenda 1894, Bd. 33, S. 79.
5) Raudnitz, Ebenda 1893, Bd. 31, S. 343.

Versuche mit $CaCl_2$-Lösungen.

1 a	1 b	2	3 a	3 b	4	5	6
1,30	1,1	7	+ 0,07	+ 9,6	10	—	4
1,14	1,13	10	—	—	10	—	4
1,03	1,04	10	— 0,46	— 23	5	— 23	6
0,54	0,58	7	— 0,25	— 36	10	— 31	5

II. Teil: Beeinflussung der Resorption und Sekretion durch Pharmaka.

Von Dr. S. Nogaki.

Die in der ersten Mitteilung wiedergegebenen Versuche haben gezeigt, daß für die Resorption von Flüssigkeit und Salzen und für den Konzentrationsausgleich von anisotonischen Lösungen osmotische Kräfte nicht für sich in Betracht kommen, sondern vitale. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob auch durch andere Pharmaka als durch Anästhetika diese Zelltätigkeit beeinflußt werden kann.

Aus den früheren Versuchen geht hervor, daß das wasserbindende Vermögen der Salze den resorptiven Kräften entgegenwirkt. Handelt es sich hierbei um nicht oder nur schwer resorbierbare Salze, so kann die Resorption sogar vollständig gehemmt werden. Eine ähnliche Wirkung ist von nicht resorbierbaren, hydrophilen Kolloiden zu erwarten. Diesbezügliche Versuche wurden mit reinem Akaziengummi angestellt. Zusatz von 5 % Gummi arabicum zu isotonischen oder hypotonischen Salzlösungen bewirkte bereits bedeutende Verlangsamung der Resorption. Da aber aus einer isotonischen NaCl-Lösung bei Zusatz von Gummi wesentlich mehr Salz als Wasser resorbiert wurde, war anzunehmen, daß die Salzlösung durch Zusatz von Gummi hypertonisch geworden war durch Anwesenheit schwer diffusibler osmotisch wirksamer Substanzen. Es wurde daher für die folgenden Versuche Gummi arabicum verwendet, welcher mit Hilfe der Elektrodialyse von diffusiblen Stoffen so lange gereinigt wurde, bis die Leitfähigkeit solcher Lösungen ungefähr so groß war wie die des destillierten Wassers, was in 36 Stunden erreicht wurde.

Die Hemmung der Resorption durch Zusatz des so gereinigten Präparates (10 %) zu Salzlösungen oder destilliertem Wasser ist ebenfalls bedeutend (50 %). Die durch hypertonische Lösungen bewirkte Sekretion wird hierdurch jedoch nicht beeinflußt. Da sowohl aus hypertonischen als auch aus isotonischen Salzlösungen bei Gegenwart dieses gereinigten Gummis relativ mehr Salz resorbiert wird als aus

reinen Salzlösungen, so muß man annehmen, daß entweder durch die Dialyse nicht alle osmotisch wirksamen Substanzen entfernt wurden oder daß ein Teil des vom Gummi gebundenen Wassers nicht als Lösungsmittel für das Salz in Betracht kommt und dadurch der osmotische Druck der Salzlösung erhöht wird. Jedenfalls ist aber ein Teil der verhältnismäßig stärkeren Resorption von Salzen bei Gegenwart von Gummi nur scheinbar, da während der Resorption die Konzentration an kolloiden, nicht resorbierbaren Stoffen ständig zunimmt, wodurch der Salzgehalt in der Volumeinheit prozentual geringer erscheinen muß.

NaCl-Lösungen + 5 % nicht dialysiertem Gummi.

1		2	3		4	5	6	Bemerkungen
a	b		a	b				
0,82	0,68	10	— 0,15	— 15	10	— 29	4	mit Gummi
0,80	0,80	10	— 0,4	— 40	10	— 40	5	ohne »
0,20	0,26	12	— 0,6	— 50	10	— 35	4	mit »
0,19	0,44	11	— 0,79	— 72	10	— 36	3	ohne »

NaCl-Lösungen + 10 % dialysiertem Gummi.

1		2	3		4	5	6	Bemerkungen
a	b		a	b				
1,26	0,94	8,3	+ 0,44	+ 26,5	5	— 5,6	5	mit Gummi
1,23	0,95	7,2	+ 0,40	+ 27,8	5	— 1,3	3	ohne »
0,76	0,70	11,7	— 0,25	— 10,7	5	— 15,7	6	mit »
0,77	0,77	10	— 0,46	— 23,0	5	— 23,0	4	ohne »
0,00	0,13	11	— 0,60	— 26,8	5	—	4	mit »
0,00	0,20	9	— 1,2	— 60,0	5	—	3	ohne »

Ferner wurde die Einwirkung folgender Stoffe untersucht:

a) **Adrenalin** (1 mg auf 100 ccm).

Die Verlangsamung der Resorption durch Adrenalin infolge Gefäßverengerung betrug nur 10—15 %.

b) **Atropin** (0,01 %).

Atropin verursacht sehr starke Erschlaffung des Darmes, so daß die infundierte Flüssigkeitsmenge wesentlich größer ist als beim normalen Darme. Dadurch erscheint die unter Atropinwirkung resorbierte Menge bedeutend geringer, pro Minute berechnet liegen die Unterschiede im Bereiche der Versuchsfehlergröße. Infundiert man in den atropinisierten Darm nur ebenso viel Flüssigkeit wie in den normalen, so zeigen sich keine Unterschiede. Dagegen wird die

durch hypertonische Lösungen bedingte Volumvermehrung auf mehr als die Hälfte herabgesetzt. Auch daraus geht hervor, daß die Volumvermehrung nicht durch Diffusion, sondern durch Sekretion zustande kommt, denn erstere würde durch Atropinisierung nicht beeinflußt werden.

c) **Pilokarpin** (0,05 %).

Durch Pilokarpinzusatz wird die Resorption nicht beeinflußt, jedoch wird starke Sekretion ausgelöst, so daß bei Verwendung isotonischer Salzlösungen letztere über erstere überwiegt (Volumzunahme 8 %). Bei hypotonischen Lösungen ist die Resorptionsgeschwindigkeit bereits größer als die der Sekretion. Letztere beschränkt sich auf wenige Minuten, so daß große Unterschiede in der Volumabnahme zwischen normalem und pilokarpinisiertem Darme nur bei kurzdauernden Versuchen deutlich in Erscheinung treten. Während normalerweise das Volumen einer 0,4 %igen Kochsalzlösung nach 5 Minuten um 46 % abnimmt, verringert es sich bei Gegenwart von Pilokarpin nur um 7,7 %; bei 10 Minuten langer Resorptionsdauer ist der Unterschied bereits wesentlich geringer (47 gegen 32 %).

d) **Papaverin.**

Die Vorbehandlung des Darmes mit einer 0,5 %igen Papaverinlösung bewirkt nur eine sehr geringe Abnahme der Resorptionsgeschwindigkeit, welche wahrscheinlich auf die anästhesierende Eigenschaft zurückzuführen ist.

e) **Rizinolsaures Natrium.**

Rizinusöl wurde mit Natronlauge verseift, die Seife abgepreßt und in Wasser gelöst, die Lösung mit wenig $CaCl_2$ versetzt, um die die Rizinolsäure begleitenden Fettsäuren zu entfernen. Aus dem Filtrat wurde die Rizinolsäure als Ca-Salz abgeschieden, und letzteres in das Natriumsalz übergeführt.

Zusatz von 0,25 % rizinolsauren Natriums zu einer 0,80 %igen NaCl-Lösung bewirkt bereits nach 5 Minuten eine 10 %ige, Zusatz von 0,5 % eine 27 %ige Vergrößerung des Volumens der infundierten Lösung. Ein Teil dieser Volumvermehrung ist auf Hypertonie zurückzuführen, wofür die Abnahme der NaCl-Konzentration während der Verweildauer im Darme spricht. Die durch den spezifischen Reiz des rizinolsauren Natriums und der Hypertonie erfolgte Sekretion kann durch Atropin und ganz besonders durch Anästhesie des Darmes bedeutend herabgezetzt werden. Daß der Sekretionsreiz durch rizinolsaures Natrium sehr stark ist, ersieht man aus dem Versuch, in welchem

eine 0,5%ige Lösung der Seife in destilliertem Wasser zur Verwendung gelangte. In diesem Falle betrug die Volumvermehrung 37% der eingeführten Menge.

f) Kalomel.

Einen wesentlich stärkeren Sekretionsreiz auf die Darmschleimhaut ruft Kalomel hervor. Eine Aufschwemmung von Kalomel in physiologischer Kochsalzlösung rief nach 10 Minuten langer Verweildauer eine Volumvermehrung von 69% hervor. Während eine 0,4%ige Kochsalzlösung nach 10 Minuten zu etwa 50% resorbiert wird, erzeugt die Gegenwart von Kalomel eine so kräftige Sekretion, daß das Volumen um 15% zunimmt. Die Reizung der Darmschleimhaut ist so nachhaltig, daß erst nach ein bis zwei Tagen normale Resorptionswerte erhalten werden. Bei einem Hunde wurde nach diesen Versuchen der Darm nekrotisch, weswegen dieselben nicht fortgesetzt werden konnten, um zu entscheiden, ob durch die Kalomelvergiftung auch die Resorption gehemmt wird, wie Fleckseder annimmt[1]).

1		2	3		4	5	6	Bemerkungen
a	b		a	b				
1,30	0,84	9	+0,36	+40	10	—10	3	NaCl-Lösung
1,30	0,92	11,5	+0,15	+13	10	—20	3	» + Atropin
1,20	0,97	8,7	+0,10	+ 5,7	5	—14	3	» narkotisiert
0,83	—	10	+0,69	+69	10	—	5	» + Kalomel
0,80	0,80	8	—0,35	—41	10	—41	2	»
0,81	0,80	13	—0,35	—27	10	—27	4	» + Adrenalin
0,80	0,80	14	—0,34	—24	10	—24	5	» + Atropin
0,80	0,80	20	—0,64	—16	5	—16	5	» + »
0,80	0,79	9,5	—0,30	—16	5	—16	3	» + Papaverin
0,77	0,72	9,5	+0,08	+ 8	10	0	4	» + Pilokarpin
0,80	0,71	10,4	+0,20	+ 9,6	5	0	5	» + 0,25% Rizinolseife
0,81	0,59	10	+0,60	+30	5	— 5	3	NaCl-Lösung + 0,5% Rizinolseife
0,81	0,73	13	+0,30	+11	5	— 1,4	4	NaCl-Lösung + 0,5% Rizinolseife + Atropin
0,80	0,79	12,6	+0,06	+ 2,4	5	0	4	NaCl-Lösung + 0,5% Rizinolseife, narkotisiert
0,40	0,49	13	—1,40	—55	5	—46	3	NaCl-Lösung
0,40	0,54	15	—0,92	—61	10	—47	3	»
0,40	0,48	13	—0,60	—23	5	— 7,7	2	» + Pilokarpin
0,40	0,54	12	—0,60	—50	10	—32	3	» + »
0,42	0,47	15	—0,83	—54	10	—47	3	» + Adrenalin
0,42	—	12	—0,32	—27	10	—	4	» narkotisiert
0,42	—	9	+0,14	+15	10	—	3	» + Kalomel
0,00	0,13	9	—1,10	—60	5	—	3	destilliertes Wasser
0,00	0,10	9,5	—1,20	—63	5	—	4	» » + Atropin
0,00	0,25	9,5	+0,35	+37	10	—	3	» » + 0,5% Rizinolseife

1) Fleckseder, Arch. f. exper. Path. und Pharm. 1912, Bd. 67, S. 409.

Zusammenfassung.

Aus den beschriebenen Versuchen über Resorption von Salzlösungen aus isolierten Darmschlingen und der Beeinflussung derselben durch Pharmaka hat sich folgendes ergeben:

Hypertonische Lösungen üben einen starken Sekretionsreiz aus. Durch den sezernierten Darmsaft werden die Lösungen verdünnt, gleichzeitig findet Resorption von Salz statt, und zwar ist die Menge des resorbierten Salzes relativ desto größer, je geringer die Hypertonie ist. Daß die Volumzunahme hypertonischer Lösungen durch Sekretion und nicht durch Osmose von Wasser zustande kommt, geht daraus hervor, daß der absolute Salzgehalt einer eingeführten 2%igen Kochsalzlösung nach 10 Minuten langer Verweildauer im Darme um 7% zunimmt. Dabei sinkt die Konzentration auf 1,55%, während das Volumen um 38% zunimmt. Würde aus einer 2%igen Lösung gar kein Salz resorbiert werden, so könnte die Konzentration durch Verdünnung mit isotonischem Darmsaft nur auf etwa 1,7% gesunken sein. 0,9%ige Lösungen erwiesen sich noch als schwach hypertonisch, da aus ihnen mehr Salz als Wasser resorbiert wurde. Aus Lösungen, deren Salzgehalt zwischen 0,77 und 0,85% liegt, wurde ebensoviel Salz als Wasser aufgenommen. Mit fallendem Salzgehalt steigt die Resorptionsgeschwindigkeit und erreicht das Maximum bei 0,11%igen Lösungen. Destilliertes Wasser ruft einen leichten Sekretionsreiz aus, so daß die Volumabnahme durch die Sekretion von Darmsaft ein wenig verringert wird.

Hypotonische Lösungen nehmen während der Resorption an Konzentration zu, und zwar dadurch, daß im Gegensatz zu den hypertonischen mehr Wasser als Salz resorbiert wird. Die Konzentrationszunahme erfolgt nicht durch Diffusion von Salz, sonst müßte Kochsalz in hypotonischen Lösungen anderer Salze, nachdem sie unter Konzentrationszunahme im Darme verweilt haben, nachweisbar sein, was jedoch nicht der Fall ist (Versuch mit Na_2SO_4).

Aus diesen Versuchen geht bereits hervor, daß das Wasserbindungsvermögen der Salze den resorptiven Kräften Widerstand entgegensetzt. Verwendet man nicht oder sehr schwer resorbierbare Salze, so erfolgt nur bei Verwendung hypotonischer Lösungen eine Volumverminderung durch Resorption von Wasser. Diese Konzentrationsarbeit wird nur bis zur Erreichung der Isotonie geleistet, die isotonischen Sulfatlösungen bleiben unverändert im Darme, die osmotischen und resorptiven Kräfte sind dann im Gleichgewicht. Aus isotonischen Gemengen von Kochsalz und Natriumsulfatlösungen wird die Kochsalzlösung ebenso schnell resorbiert als ob sie allein vor-

handen wäre, die Natriumsulfatlösung bleibt unresorbiert zurück. Die resorptiven Kräfte selbst werden durch Natriumsulfat nicht beeinflußt.

Calciumchlorid wird aus dem Dünndarm ungefähr ebenso schnell resorbiert wie Kochsalz. Die sonst angenommene und auch beobachtete Änderung der Permeabilität durch Calciumsalze spielt beim Resorptionsvorgang keine Rolle.

Der Dickdarm verhält sich, was die Resorption von Kochsalzlösungen betrifft, ebenso wie der Dünndarm. Dagegen werden Calciumchloridlösungen kaum halb so schnell resorbiert, geringe Hypertonie genügt, um die Resorption zu hemmen. Die wenigen Versuche, die ausgeführt werden konnten, genügen nicht zur Erklärung. Da subkutan und intravenös beigebrachte Calciumsalze rasch durch den Dickdarm ausgeschieden werden, könnte ein Teil des resorbierten Salzes während des Versuches in den Darm zurück ausgeschieden werden und dadurch eine verlangsamte Resorption vortäuschen.

Zusatz von dialysiertem Gummi arabicum zu den Kochsalzlösungen bewirkte ebenfalls eine verlangsamte Resorption. Solche Lösungen verhielten sich ähnlich wie schwach hypertonische Salzlösungen, da aus ihnen relativ mehr Salz als Wasser resorbiert wurde als ohne Gummizusatz. Die sorgfältige Reinigung des Gummis durch 24—36 stündige Elektrodialyse spricht gegen die Annahme, daß im Gummi noch osmotisch wirksame Substanzen die Ursache hierfür gewesen sein können. Man könnte daher annehmen, daß das durch Gummi gebundene Quellungswasser der Salzlösung entzogen wird, welche sich im Resorptionsversuch dadurch wie eine konzentriertere verhält.

Sowohl Resorption als auch Sekretion werden durch vorhergehende Anästhesie des Darmes bedeutend gehemmt. Atropin hingegen hemmt nur die Sekretion und läßt die Resorption unbeeinflußt. Pilokarpin bewirkt eine starke aber nur kurz andauernde Sekretion und ist ohne Einfluß auf die Resorption. Dagegen bewirkt rizinolsaures Natrium eine äußerst kräftige, lang andauernde Sekretion, die sowohl durch Atropinisierung wie durch Anästhesie des Darmes wesentlich verringert werden kann. Den stärksten und am längsten andauernden Sekretionsreiz übt Kalomel aus. Ob durch die Kalomelvergiftung auch die Resorption beeinflußt wird, läßt sich durch die vorliegenden Versuche nicht entscheiden.

Die Aufnahme von Wasser und Salzen aus dem Darme beruht auf einer aktiven Tätigkeit der Darmzellen, die durch Narkotika gehemmt werden kann. Den resorptiven Kräften wirkt der osmotische

Druck der Lösungen entgegen, welcher solange überwunden werden kann, bis er den Druck in den Geweben erreicht hat. Eine Konzentrationsarbeit darüber hinaus kann von den Darmzellen nicht geleistet werden. Die Isotonie anisotonischer Lösungen kommt nicht durch Diffusion und Osmose zustande, sondern sowohl durch relativ größere oder geringere Resorption des Salzes oder des Wassers als auch durch Sekretion. Deswegen haben die an Membranen und isolierten Zellen festgestellten Gesetze über Diffusion oder Permeabilität, wonach nur lipoidlösliche Salze in die Zellen eindringen können, für den Resorptionsvorgang keine Geltung, da es sich hierbei nicht um die bekannten physikalischen Kräfte, sondern um noch nicht definierte vitale handelt.

XIII.

Aus dem Tierphysiologischen Institut der Landwirtschaftlichen Hochschule Berlin.
(Direktor: Prof. Dr. E. Mangold.)

Über Veränderungen der ultramikroskopischen Form der Blutgerinnung durch Krankheit.

Von
Dr. med. **Sogi Masuda.**

(Eingegangen am 25. X. 1924.)

Die Untersuchung der Blutgerinnung, besonders ihres zeitlichen Verlaufes, spielt in der Klinik wie in der experimentellen Pathologie eine wichtige Rolle. Trotz der Zahl der Methoden sind, wie Naegeli[1]) urteilt, ihre Ergebnisse und deren Zuverlässigkeit noch nicht groß. Mangold[2]) und Kitamura[3]) haben auf die Notwendigkeit hingewiesen, bei diesem Vorgange, der sich mikroskopisch verfolgen läßt, nicht nur die makroskopischen Erscheinungen zu berücksichtigen, und haben für die Untersuchung der Blutgerinnung die Ultramikroskopie als die gegebene Methode bezeichnet, die gewiß auch klinische Bedeutung erlangen werde. Dies kann natürlich nur geschehen, wenn sich herausstellt, daß das morphologische Bild der Fibrinbildung, wie es im Ultramikroskop verfolgt werden kann, sich bei bestimmten Krankheiten in typischer Weise verändert. In diesem Falle könnte aber die ultramikroskopische Beobachtung der Blutgerinnung auf Diagnose und Prognose von Krankheiten Einfluß gewinnen.

Der erste Nachweis, daß dies tatsächlich der Fall ist, soll im folgenden erbracht werden. Bisher hatten Mangold und Kita-

1) Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. 1923. 4. Aufl.

2) E. Mangold, Die verschiedenen ultramikroskopischen Formen der Blutgerinnung. Klin. Wochenschr. 1924, Bd. 3, Nr. 15.

3) N. Kitamura, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1924, Bd. 203, S. 651.

mura[1]) nur eine pharmakologische Beeinflussung der morphologischen Erscheinungen bei der Fibrinbildung, besonders durch Zusatz von Nikotin zum entnommenen Blute, nachgewiesen.

Einleitend muß erwähnt werden, daß Mangold und Kitamura im ultramikroskopischen Bilde, das besonders von Stübel[2]) und Hekma[3]) zur Aufklärung der Blutgerinnung herangezogen worden war, eine Reihe typisch verschiedener Formen der Fibrinbildung in dem bei Kaninchen und Meerschweinchen (auch Mensch und Hund) durch Zentrifugieren von verdünntem Blute gewonnenen Plasma beobachten konnten, und zwar folgende: 1. Form: Agglutinationen von Hämokonien als Gerinnungszentren, von diesen aus Bildung der Fibrinnadeln, Verzweigung, Netzbildung derselben. 2. Form: Diffuse Nadelbildung ohne Agglutination und Zentren, dann Verzweigung und Netzbildung. 3. Form: Fibrinbildung zugleich nach der 1. und 2. Form. 4. Form: Diffuse Bildung einzelner Nadeln, Hemmung ihres Wachstums durch rasche allgemeine Gelbildung (optisch Nebelbildung, milchige Trübung). 5. Form: Kleine Agglutinationen von Hämokonien, Bildung sehr kleiner Nadeln, Flüssigbleiben des Plasmas. 6. Form: Allgemeine Gelbildung ohne Agglutination und Fibrinnadeln. Bei Verdünnung des Blutes mit 0,9% NaCl, rein oder mit Zusatz von 0,05% neutralem Natriumzitrat, zeigte das Kaninchenplasma vorwiegend die 1., sonst auch 2. und 3. Form, niemals aber die 4., die sich ihrerseits neben der 2. und 3. beim Meerschweinchen als typisch erwies. Die 5. Form trat bei höheren Zitratkonzentrationen, beim Meerschweinchen von 0,1% an, beim Kaninchen erst von 0,2% an, als einzige Form in die Erscheinung, die 6. nur bei Zusatz von Nikotin an Stelle von NaCl oder Zitrat-NaCl.

Bei eigenen Untersuchungen[4]), die nach der Methodik von Kitamura[5]) angestellt wurden, konnte ich noch zwei deutlich verschiedene Arten der 3. Form abgrenzen, bei deren einer (3a) die Zentrenbildung, bei deren anderer (3b) die diffuse Nadelbildung zeitlich und quantitativ vorherrschte. Von weiteren neuen Formen soll gleich noch die Rede sein. Sie kamen mir anläßlich einer Seuche zur Beobachtung, die sich Ende Mai 1924 in dem Kaninchenbestand des

---

1) Mangold und Kitamura, Über die Lösung des Fibrins und die Hemmung der Blutgerinnung durch Nikotin. Biochem. Zeitschr. 1924, Bd. 147, S. 1.

2) Stübel, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1914, Bd. 156, S. 361.

3) Hekma, Biochem. Zeitschr. Bd. 63—143.

4) Masuda, Die ultramikroskopischen Vorgänge bei der Blutgerinnung von Warmblütern. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1924.

5) Kitamura, a. a. O.

Instituts ausbreitete und die bei 7 von 16 Tieren tödlich verlief. Es handelte sich um eine offenbar bakterielle Enteritis, im Kote fanden sich reichlich Hefezellen und einige Coccidieneier, doch fehlte der für Coccidiose charakteristische Schnupfen. Der Exitus trat infolge Entkräftung durch profuse schleimige Durchfälle ein, im Sektionsbefund spielten auch Pleuritis und Perikarditis eine Rolle.

Zunächst fiel mir nun auf, daß das Blut, welches von solchen Kaninchen unmittelbar vor oder nach dem Tode durch Herzpunktur entnommen wurde, einen Verlauf der Fibrinbildung zeigte, der wesentlich von dem für gesunde Tiere typischen abwich. Die Gerinnung erfolgte ähnlich wie bei der 4. Form (nunmehr als 4a zu bezeichnen), indem von Anfang an eine allgemeine Gelbildung (milchige Trübung) auftrat, sie unterschied sich aber dadurch, daß sich aus den zuerst sehr feinen Fibrinnadeln doch noch eine Netzbildung entwickelte. Hier lag also einmal überhaupt eine neue Form der Fibrinbildung vor (die als 4b bezeichnet werden soll), und ferner war schon die allgemeine Gelbildung an sich für Kaninchenblut ein völlig abnormer Befund.

Als ich hierauf bei anderen Kaninchen vor und während der Krankheit und noch nach der Genesung das ultramikroskopische Gerinnungsbild systematisch verfolgte, fand ich, daß sich dieses in ganz typischer Weise mit der Erkrankung änderte und bei der Genesung wieder zur Norm zurückkehrte. Diese Befunde sind in der Tabelle wiedergegeben. Es kamen dabei zwei weitere Formen der Fibrinbildung zur Beobachtung, die ebenso wie die soeben beschriebene Form 4b bei gesunden Tieren niemals vorkommen, und zwar eine 7. Form, die eine Mischform der 3. und 6. darstellt, also durch Zentrenbildung und diffuse einzelne Netzbildung, dies beides aber begleitet von allgemeiner Gelbildung (milchige Trübung), charakterisiert war. Je nach dem zeitlichen und quantitativen Vorherrschen der Zentrenbildung oder der diffusen Nadelbildung ließen sich hier wieder wie bei der 3. Form zwei neue abgrenzen, die als 7a und 7b bezeichnet seien.

Die Tabelle zeigt nun für 3 Kaninchen die bei der täglichen Untersuchung erhobenen, die Blutgerinnung betreffenden Befunde und die Koinzidenz ihrer Veränderungen mit denjenigen des Gesundheitszustandes.

Im gesunden Zustande oder wenn die Tiere auch schon einen kranken Eindruck machten, verlief die Gerinnung, wie aus der Tabelle hervorgeht, nach einer der an den normalen Kaninchen festgestellten Formen 1, 2, 3a oder 3b. Sobald die Diarrhöen auftraten,

Tabelle.

Kaninchen Nr.	Tag	50 cmm Blut + 100 cmm:	Beginn der Fibrinnadelbildung in Minuten nach Blutentnahme	Fibrinnetzbildung vollendet in Minuten nach Blutentnahme	Form der Fibrinbildung	Zustand des Tieres
6	1.		6	15	2	krank, noch kein Durchfall
	2.	0,1% Zitrat in 0,9% NaCl	6	18	4b	schleimiger Durchfall
	3.		6	17	7b	starker Durchfall
	4.		—	—	—	Exitus
7	1.	0,1% Zitrat in 0,9% NaCl	12	26	1	kranker Eindruck
	2.	0,05% Zitrat in 0,9% NaCl	7	18	3a	noch kein Durchfall
	3.	0,1% Zitrat in 0,9% NaCl	4,5	13	7b	schleimiger Durchfall
	3.		4	11	7b	—
	4.		3,5	10	7b	schleimiger Durchfall
	6.		5	12	7b	weniger Schleim
	8.	0,9% NaCl	5	17	7a	Besserung
	9.		6	17	3a	nicht mehr krank
	12.		7	17	3a	» » »
	13.		7	20	1	» » »
8	1.	0,1% Zitrat in 0,9% NaCl	10	25	1	gesund
	4.		6	15	3a	—
	5.		6	15	3b	kranker Eindruck
	7.	0,9% NaCl	4	12	7b	Durchfall
	8.		4	12	7b	»
	9.		5	14	3b	kein Durchfall
	13.		6	18	3a	nicht mehr krank

änderte sich das Bild und die Blutgerinnung erfolgte nach den oben als 4b oder einer der als 7a und b beschriebenen. Formen. Während Kaninchen Nr. 6 zugrunde ging, erholten sich Kaninchen Nr. 7 und 8, und nach Aufhören der Durchfälle traten wieder die normalen Gerinnungsformen auf.

Wie auch sonst bereits für das Kaninchen festgestellt war, war auch hier der morphologische Verlauf der Fibrinbildung bei Verdünnung des Blutes mit reinem 0,9%-NaCl oder aber mit Zusatz von 0,05—0,1%-Zitrat ganz der gleiche; es wurde daher in der Tabelle von den gerade bei diesen Versuchen stets mit mehreren Verdünnungsflüssigkeiten angestellten Untersuchungen, außer einem Beispiel für die Übereinstimmung, jeweils nur das Protokoll einer der täglich angestellten Beobachtungen eingetragen.

Diese enthält ferner noch die zeitlichen Feststellungen über den ersten Anfang der ultramikroskopisch sichtbar werdenden Fibrinbildung sowie über ihre auf die gleiche Weise beobachtete Beendigung. Aus diesen Zahlen der 4. und 5. Kolumne läßt sich bei Kaninchen Nr. 7 und 8 deutlich die Beschleunigung der Gerinnung während der Krankheit und die Wiederverlangsamung bei der Genesung erkennen. Diese Beschleunigung kann vielleicht auf eine Zunahme der Viskosität infolge der profusen Diarrhöen zurückgeführt werden. Jedenfalls bietet sich hier ein neues Beispiel dafür, daß ein Zusammenhang zwischen zeitlichem Verlauf und Form der Fibrinbildung besteht; so wie diese nach Kitamura nach der 2. Form stets rascher als nach der 3., und nach der 3. schneller als nach der 1. Form verläuft.

Hieraus ergibt sich auch die klinische Eignung der ultramikroskopischen Beobachtung als Methode für die Bestimmung der Blutgerinnungszeit, zumal ihr der Vorzug zukommt, daß mehrere Zeitpunkte dieses Vorganges, besonders das erste Auftreten und die Vollendung der Fibrinbildung, wie ferner auch das Aufhören der Brownschen Molekularbewegung, neben den makroskopischen Feststellungen bestimmt werden können.

Im übrigen lehren die hier wiedergegebenen Beobachtungen, daß tatsächlich zwischen Krankheit und ultramikroskopischem Blutgerinnungsbild Zusammenhänge bestehen, daß letzteres bei gewissen Erkrankungen von der Norm abweicht und bei der Genesung wieder zur Norm zurückkehrt. Die Wiederkehr zur Norm kann, wie die Tabelle zeigt, offenbar als prognostisch günstiges Zeichen betrachtet werden, mit ihr ist die Krankheit im wesentlichen überwunden. Bei Beginn der Erkrankung dagegen zeigt die Ver-

änderung der Gerinnungsform die Verschlechterung des Zustandes und das Fortschreiten der Krankheit an.

Es kann kaum angenommen werden, daß die zum Anlaß der vorliegenden Mitteilung gewordene Enteritis der Kaninchen die einzige Krankheit und das Kaninchen das einzige Tier ist, bei denen ein Zusammenhang zwischen Krankheit und ultramikroskopischem Blutgerinnungsbild besteht. Derartige Zusammenhänge werden sich wohl sicherlich auch beim Menschen und wohl auch bei verschiedenen Krankheiten nachweisen lassen, vielleicht besonders bei solchen, die mit Änderungen der Viskosität des Blutes einhergehen oder für die bereits Änderungen der Blutgerinnungszeit bekannt sind.

Jedenfalls dürfte der Versuch lohnend erscheinen, diese Beobachtungsmethode auch auf den kranken Menschen zu übertragen. Wenn je ein Analogieschluß vom Tier auf den Menschen Berechtigung hat, so sind hier neue prognostische und auch diagnostisch verwertbare Zusammenhänge zu erwarten.

Zusammenfassung.

Bei einer epidemischen Enteritis in einem Kaninchenbestande werden charakteristische Abweichungen der ultramikroskopischen Form der Fibrinbildung bei der Blutgerinnung von den normalen Formen beobachtet. Dieser Zusammenhang zwischen Krankheit und Blutgerinnungsbild bietet Veranlassung, die ultramikroskopische Untersuchung der Blutgerinnung für klinische Zwecke zu empfehlen; sie ist zugleich eine genaue Methode zur Bestimmung der Blutgerinnungszeit, da mehrere Stufen des Gerinnnngsablaufs beobachtet und zeitlich festgelegt werden können.

XIV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Kgl. Universität zu Padua.

Kritik der Jodtherapie im Saturnismus.

Von

Luigi Soremin.

(Eingegangen am 31. X. 1924.)

Eisner hat meine Schlüsse über den Mechanismus der Jodtherapie in der chronischen Bleivergiftung diskutiert[1]).

Untersuchen wir in Kürze seine wichtigsten Versuche und seine theoretischen Anschauungen.

In zwei Proben des Versuchs 7 fügt er zu Serum und Wasser Bleiazetat und Kaliumjodid in gleicher Menge für beide hinzu und erhält im Wasser (wo neben Bleiazetat nur KJ war) einen Niederschlag von PbJ_2, im Serum sieht er nichts Auffallendes; das führt er auf Bildung von PbJ_2, welches wegen der Schutzwirkung des Serums kolloidal bleibt, zurück. Hier aber hat er nicht berücksichtigt, daß in 6 ccm Serum auch einige Salze enthalten sind. Demzufolge sind die beiden Ergebnisse durchaus nicht zu vergleichen.

Rechnen wir bloß die Menge der Alkaliphosphate, welche in 6 ccm Serum vorbestanden, so finden wir 0,000015 n. Gr.-Mol. Phosphate[2]). Vergleichen wir diese Menge mit dem Bleiazetat, welches Eisner diesem Serum hinzugefügt hat: 0,000010 Gr.-Mol. n. Azetat, so sehen wir, daß, wenn er Bleiazetat zufügt, sich dieses Salz in Phosphat umwandelt. Wenn er noch 0,000200 Gr.-Mol. n. KJ hinzufügt, geht in der Verteilung des Pb zwischen den beiden Anionen J^- und PO_4^{---}, wegen der geringen Stabilität der Doppeljodide, das System von der mehr löslichen Phase (PbJ_2) in die weniger lösliche über.

In Wirklichkeit, wenn wir den Versuch im Wasser wiederholen und nach der Bildung des PbJ_2 sekundäres Natriumphosphat hinzufügen, so viel wie in 6 ccm enthalten sind, wandelt sich der gelbe Niederschlag in Weiß, d. h. Bleiphosphat, um.

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 102, Hft. 5/6; Bd. 99, Hft. 1/2.

2) E. sagt nicht, von welchem Tier das Serum stammt. Wir vermuten, daß er Rinderserum gebraucht hat; die Rechnung wird nach Abderhaldens Tabellen gemacht.

Im Versuch 8 bereitet Eisner eine bestimmte konstante Menge von 0,000010 Gr.-Mol. n. PbJ_2 und mischt sie mit verschiedenen Mengen Serum zusammen und beobachtet, daß mit 8 ccm Serum der Niederschlag verschwindet und die Lösung klar bleibt. Daraus schließt er, daß PbJ_2-Niederschlag, welcher in einem Überschuß von Serum ist, in kolloide Lösung übergeht.

Nun findet die Menge von PbJ_2 in 8 ccm Serum 0,000020 Gr.-Mol. n. Phosphate und diese Phosphate werden alles Bleiazetat in $Pb_3(PO_4)_2$ verwandeln, und das Bleiphosphat, welches sich in Gegenwart von Serum bildet, wird in kolloider Lösung bleiben. Die theoretische Voraussicht wird durch diese Erfahrung selbst bestätigt, denn man findet nach 24 Stunden im Probegläschen, wo die Lösung anfangs klar war, einen weißen Niederschlag, welcher die Reaktion des Pb^{++} und des Pb_4^{---} gibt. Dieser Niederschlag besteht aus einem Bleiphosphat[1]), welches nur im ersten Moment in kolloider Lösung bleibt.

Im Versuch 9, wo Eisner einer von beiden Mischungen 0,00020 Gr.-Mol. n. KJ hinzufügt, wird dieses Salz entweder auf das Bleiphosphat reagieren und es in Jodid umwandeln — welches in kolloider Lösung bleibt und seine Farbe, vom Serum überdeckt, nicht erkennen läßt — oder es wird sich ein fast ungefärbtes Doppeljodid bilden, welches immer gelöst bleibt. Auch in diesem Falle ist nichts zu bemerken. Oder es wird das Bleiphosphat in nachweisbarer Weise auf KJ nicht reagieren, wobei ebenfalls nichts zu sehen ist. Also erlaubt der Versuch keine Schlußfolgerungen.

Im Versuche S. 315 (in den ersten zwei Versuchen) verbindet sich offenbar alles Bleiazetat mit dem Phosphat und Karbonat, doch bleiben die sich bildenden sehr wenig löslichen Bleisalze in kolloider Lösung und sie dialysieren nachweisbarerweise nicht. Im dritten Falle wird das Azetat sich zuerst mit den Serumsalzen verbinden, aber weil es in großem Überschusse ist, wird in der Lösung eine merkliche Menge Azetat bleiben, welches mit KJ reagieren wird. Das sich bildende PbJ_2 ist bei 19,9° löslich 0,06 g in 100 ccm, deshalb dialysiert sehr leicht eine bestimmte Menge Salz, wie Eisner gefunden hat.

Seine Schlußfolgerung, daß die Jodide die Dialyse des Pb begünstigen, ist durch diese Versuche nicht bewiesen. Aus den Versuchen 7, 8, 9 glaubt Eisner schließen zu können, daß PbJ_2 sich im Serum bildet, aber daß wir es nicht wahrnehmen können, weil es entweder in kolloider Lösung oder als doppeltes Jodid sehr löslich und ungefärbt bleibt.

Aber seine Versuche haben keine Beweiskraft.

Eisners Voraussetzung ist, daß in Serum in vitro und in lebenden Tieren sich ein Doppeljodid bilden kann und er bezieht sich insbesondere auf PbK_2J_4, dessen Gleichgewichtsbedingungen in Funktion von der Konzentration des anwesenden KJ Balcom studiert hat. Aus den Daten von Balcom finden wir durch graphische Interpolation, daß, wenn

1) Ich schließe nicht aus, daß der Niederschlag $PbCO_3$ neben Phosphat enthalten kann, welches vielleicht mit dem Phosphat verbunden ist. Ich werde darauf gelegentlich zurückkommen.

die Konzentration des vorhandenen PbJ_2 0,00164 Gr.-Mol. ist, 1,56 Gr.-Mol. KJ vorhanden ist[1]).

Nun, diese PbJ_2-Konzentration ist genau dieselbe die in destilliertem Wasser sein würde ohne Anwesenheit des KJ und stellt die gesättigte Lösung des PbJ_2 bei 25° dar. Es ist dadurch bewiesen, daß durch die Bildung des Doppeljodids sich die Konzentration des PbJ_2 über diesen Wert nur durch eine Konzentration von KJ stärker als die, welche wir bezeichnet haben, erheben kann. Zu schwächeren Konzentrationen des KJ ist die Konzentration des Pb (welche wir auf die gleichzeitige Anwesenheit des PbJ_2 und PbK_2J_4 zurückführen müssen) stets schwächer als die, welche von der einfachen Löslichkeit des PbJ_2 im Wasser abhängt. Demzufolge wäre es notwendig gewesen, daß Eisner in seinen Serumversuchen Lösungen von KJ bei der Konzentration stärker als 1,56 Gr.-Mol. im Liter gleich 258,9 g im Liter gebraucht hätte, während er immer sehr viel schwächere Konzentrationen braucht. Nur im Versuch S. 310 erhält er ein Doppelsalz, indem er 3,48 Mol./Liter NaJ auf $PbCO_3$ reagieren läßt.

Bei Konzentrationsverhältnissen, welche Eisner im Serum gebraucht hat, konnte die Bleisalzlöslichkeit durch die Anwesenheit des KJ nicht vermehrt werden.

Ich darf hier wiederholen, daß im Organismus, welcher die Bleivergiftung erleidet, die erste Bedingung für die Doppeljodidbildung (d. h. die Anwesenheit des PbJ_2) fehlt. Immer begegnet das verabreichte Jodid sehr viel größeren Mengen von Phosphaten und Karbonaten; die Bleiverteilung müßte sich unter mehreren Anionen abspielen und nur weniges Blei wäre für J^- verfügbar, um so mehr wenn wir die Löslichkeit von PbJ_2 betrachten, welche viel höher als die Löslichkeit von anderen Salzen ist[2]).

Auch wenn wir voraussetzen, daß das zirkulierende Blei nur als PbJ_2 vorhanden ist, könnte die Löslichkeit und Konzentration durch die Doppeljodidbildung nur vermehrt werden, wenn im Organismus die Konzentration des KJ höher als 258,9 g im Liter wäre.

Bei schwächeren Konzentrationen (und noch viel niedriger bleibt man in der therapeutischen Praxis) hat man nicht eine Vermehrung, sondern eine Verringerung des zirkulierenden gelösten Bleies.

Die Lösung dieser therapeutischen Frage kann man nicht aus einfachen qualitativen Angaben über die Möglichkeit der Doppeljodide — die unbestreitbar ist —, sondern aus quantitativen erhalten. Auf Grund dieser Werte haben wir bewiesen, daß das KJ durch eine direkte chemische Wirkung auf das zirkulierende Blei seine Ausscheidung nicht beschleunigen kann.

---

1) Abegg, Handb. d. anorg. Chemie Bd. 3, Abt. 2, S. 667.

2) Das Bleioleat, sagt Eisner, setzt sich mit KJ um, wobei PbJ_2 ausfällt. Aber wenn es auf KJ reagiert, so reagiert es um so besser auf Phosphate, welche im Organismus häufig sind und so kann keine Rede von Bleioleaten im Organismus sein.

XV.

Aus der Physiologisch-chemischen Anstalt der Universität Basel.

Zur Jodtherapie der Bleivergiftung.

Eine Entgegnung

von

K. Spiro.

(Eingegangen am 10. XII. 1924.)

Da die vorstehende Kritik von L. Scremin gegen die unter meiner Leitung angefertigte Arbeit von W. Eisner keine neuen Versuche bringt, erübrigt sich für mich eine weitere Diskussion vorläufig um so mehr, als die Untersuchungen über Bleivergiftung in unserem Institut fortgesetzt werden und weiteres Material demnächst publiziert werden wird.

L. Scremins Einwendungen sind hinfällig, da die von W. Eisner beschriebenen Versuche auch ebenso mit phosphatfreiem (dialysiertem) Serum sich reproduzieren lassen, das Wirksame sind also die Biokolloide.

Es ist sicherlich ein großes Verdienst von L. Scremin, daß er auf die Schwierigkeiten hingewiesen hat, die einer Erklärung der Jodkaliumwirkung beim Saturnismus daraus entstehen, daß in reinem Wasser die Phosphate und Karbonate des Bleis schwerer löslich sind als das Jodid. Hier setzen aber die Versuche von W. Eisner und die noch folgenden an, die von neuen Gesichtspunkten (Komplexbildung, Kolloidik, Adsorption usw.) ausgehen. Der Organismus ist eben nicht einfach ein Wasserreservoir und die Bleivergiftung ist mehr als eine Festlegung von Phosphat- und Karbonationen.

XVI.

Aus der Medizinischen Klinik Würzburg.

Zur Frage der Bedeutung der Leber im intermediären Aminosäurenstoffwechsel.

Von

A. Gottschalk und W. Nonnenbruch.

(Eingegangen am 30. XI. 1924.)

In unserer 3. und 4. Mitteilung[1]) über den intermediären Eiweißstoffwechsel haben wir gezeigt, daß nach Verfütterung von Aminosäuren bzw. eines Aminosäurengemisches bei Kaninchen und Hunden innerhalb kurzer Zeit eine beträchtliche Steigerung des Nicht-Harnstoff-Rest-N, sowie eine meist geringfügigere und zeitlich spätere Erhöhung des Harnstoff-N im Gesamtblute auftritt. Der Anstieg dieser beiden Rest-N-Fraktionen ist im Blute der Vena portarum, Vena hepatica und dem peripheren Blute zur selbigen Zeit gleich hoch. Diese im Kaninchen- und Hundeorganismus durch die Leber hindurchtretenden Aminosäuren werden im Zellstoffwechsel der Gewebezellen je nach den gesetzten Bedingungen mehr stofflich oder energetisch verwertet. Auch beim Menschen bedingt orale Gabe eines Aminosäurengemisches einen Anstieg des Nicht-Harnstoff-Rest-N im Blute. Letztere Beobachtung steht in Übereinstimmung mit dem von Folin und Berglund[2]) im Jahre 1922 erhobenen gleichsinnigen Befunde, und sie ist neuerdings von v. Falkenhausen[3]) in vollem Umfange bestätigt worden. Letzterer, der seine Schlußfolgerungen bezüglich des Verhaltens der normalen Leber auf Grund von nur wenigen Blutanalysen von gesunden Menschen zieht, hat sich bei seinen Versuchen der Folinschen Methode zur Bestimmung der

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1923, Bd. 99, S. 270 und 300.
2) Journ. of biol. Chem. 1922, Bd. 51, S. 395.
3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1924, Bd. 103, S. 322.

Aminosäuren bedient; es standen dem Autor die hierzu erforderlichen Blutmengen zur Verfügung. Wir haben, um keine Versuchsfehler durch größere Blutentnahmen zu machen (Aderlaßwirkung), zur Bestimmung der verschiedenen Stickstofffraktionen die Bangsche Mikromethodik angewandt. Obgleich v. Falkenhausen unsere Beobachtungen völlig bestätigt und die gleichen Schlußfolgerungen wie wir zieht, hält er die von uns angewandte Bangsche Methode nicht für geeignet. Es sei deshalb gestattet, noch einmal auf die Kritik der bei diesem Problem anzuwendenden Methoden einzugehen.

Zur Anwendung der Bangschen Mikromethode zur Bestimmung der beiden von uns verfolgten Stickstofffraktionen haben wir uns durch eingehende Kontrollbestimmungen von der absoluten Brauchbarkeit dieses Verfahrens für unsere Fragestellung überzeugt. Wir haben gezeigt und durch Protokolle belegt, daß die Fehlergrenze der Bangschen Methode zur Bestimmung des Rest-N und Harnstoff-N bzw. des Nicht-Harnstoff-Rest-N bei sorgfältigem Arbeiten 3—4 mg pro 100 ccm Blut nicht übersteigt, also in keiner Weise die großen Ausschläge beeinflußt, die man nach Aminosäurenverfütterung erhält. Und fernerhin wurde bei Zusatz von Aminosäuren bzw. Harnstoff zu Normalserum eine sehr befriedigende Übereinstimmung zwischen dem errechneten und durch die Bestimmung ermittelten Werte gefunden. Um uns ganz präzise auszudrücken, haben wir die Differenz zwischen dem methodisch einwandfrei bestimmten Rest-N und Harnstoff-N als Nicht-Harnstoff-Rest-N bezeichnet. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß in dieser Fraktion vornehmlich Aminosäuren enthalten sind. Ausdrücklich haben wir jedoch darauf hingewiesen (s. S. 273), daß es sich, wie dies bereits auch Bang[1]) hervorgehoben hat, um eine Mischfraktion handelt, in der neben Aminosäuren noch Kreatin, Kreatinin, Harnsäure usw. enthalten sind. Die Berechtigung, aus Änderungen dieser Fraktion nach den von uns vorgenommenen Eingriffen auf Zu- bzw. Abnahme ihres Aminosäurengehaltes zu schließen, geht insbesondere aus den neueren Untersuchungen von Folin und Berglund[2]) hervor, die mittels der kolorimetrischen Chinonmethode nachgewiesen haben, daß beim Menschen nach Verabfolgung von 25 g Glykokoll der nichtkoagulable N des Blutes fast ausschließlich auf

1) I. Bang, Mikromethoden zur Blutuntersuchung. 3. Aufl., S. 27. München 1922.

2) a. a. O. Auf S. 405 heißt es dort: »They (Tables I—IV) all show that the predominant increase in the non-protein nitrogen of the plasma during the early stages of absorption is associated mainly with an increase in the amino-acid nitrogen — and the later stages with increases in the urea nitrogen«.

Kosten des ansteigenden Amino-N vermehrt ist. Da nun v. F. mit der Folinschen Methode, die allerdings auch nicht für Aminosäuren spezifisch ist[1]), unsere Versuche bestätigt hat, so erscheint uns dies als eine weitere Stütze für unsere auf Grund von Blut-, Harn- und Stoffwechselanalysen gebildete Auffassung, daß der Leber keine Sonderstellung im intermediären Eiweißstoffwechsel zukommt, sondern daß jede Gewebezelle aktiven Anteil am Aminosäurenstoffwechsel hat. Ein nicht unbeträchtlicher Teil der Gesamtheit dieser Gewebezellen wird naturgemäß infolge ihrer Größe von der Leber bestritten; aber bei der intermediären Verwertung der im Blute zirkulierenden Aminosäuren beteiligen sie sich nach demselben Prinzip wie die übrigen Gewebezellen: nach Maßgabe des Bedarfes.

1) So wird z. B. der Ammoniak-N gleichzeitig mitbestimmt.

XVII.

Aus dem Pathologischen und Physiologischen Institut der Universität Bern.

Weitere Untersuchungen über die Wirksamkeit menschlicher Kröpfe im Kaulquappenversuch.

Von

Prof. Dr. **C. Wegelin,**
Direktor des Pathologischen Instituts Bern

und

Privatdozent Dr. **J. Abelin,**
I. Assistent am Physiologischen Institut Bern.

(Eingegangen am 20. X. 1924.)

In einer früheren Arbeit (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 89) berichteten wir über Versuche, die Wirkung der menschlichen Schilddrüse auf die Entwicklung der Kaulquappen zu prüfen, und zwar handelte es sich hauptsächlich um Schilddrüsenmaterial, das aus einer Kropfgegend (Bern) stammte. Es gelang uns damals, gewisse Unterschiede in der Metamorphose der Froschlarven je nach der Art des verfütterten Kropfes festzustellen und damit einen Beitrag zur pathologischen Physiologie des endemischen Kropfes zu liefern. Seither sind die funktionellen Prüfungen der Kröpfe mit anderen Methoden an die Hand genommen worden, so z. B. von de Quervain und seinen Schülern Hara und Branovacky mittels des Asherschen Rattenversuches, von Starlinger mittels der Plasmadispersitätsbestimmung im Blut der Schilddrüsengefäße, von Goetsch, Orator mittels der Prüfung der Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin oder Pilokarpin. Letztere Methode gründet sich auf die zuerst von Asher und dann von Oswald und Eiger bewiesene Steigerung der Adrenalinwirkung durch das Sekret der Schilddrüse.

Wir haben nun in den letzten Jahren unsere Versuche fortgesetzt und in einer neuen Serie von 60 Fällen die Drüsensubstanz von verschiedenartigen Kröpfen auf ihre Wirksamkeit im Kaulquappenversuch geprüft. Die Technik war dieselbe wie bei der früheren Serie.

Kontrollversuche.

Kontrollen zu den am 7. VI. 1922 begonnenen Versuchen.

7. VI. 1922. 35 Esculentalarven. Mittlere Schwanzlänge 18,9 mm, mittlere Rumpflänge 10,8 mm, mittlere Rumpfbreite 8,1 mm, keine Hinterbeinchen. Die Tiere wurden jeden 2. Tag mit Fleisch gefüttert. Am 22. VI. brechen bei 3 Tierchen Vorderbeinchen durch, sonst sind bei den Tieren keine Veränderungen zu sehen. 28. VI.: die Tiere haben noch ein larvales Aussehen. 2. VII.: 3 Tiere haben metamorphosiert, bei 5 Tieren sind Vorderbeinchen zum Vorschein gekommen, die Hinterbeinchen sind bei den meisten Tieren gewachsen. 9. VII.: noch 5 Tiere haben metamorphosiert, bei den übrigen sind die Metamorphoseerscheinungen noch gering.

Kontrollen zu den am 24. VI. 1922 begonnenen Versuchen.

24. VI. 1922. 45 Tiere, Esculentalarven, ohne Hinterbeinchen. Äußeres Aussehen der Tiere: typische Larven. Mittlere Schwanzlänge 20,8 mm, mittlere Rumpflänge 12,0 mm, mittlere Rumpfbreite 8,5 mm. Fleischfütterung jeden 2. Tag. Bis zum 14. VII. haben 7 Tiere in normaler Weise metamorphosiert, die übrigen Tiere sind noch in larvalem Zustande.

I. Normale Schilddrüsen.

Versuch 1.

57 jähriger Mann (1920, S. 281). Chronische Lungentuberkulose. Schilddrüse normal groß, 20 g. Läppchen graurot, transparent. Mikroskopisch mittelgroße und einzelne große Bläschen mit eosinophilem, dickem Kolloid, spärliche basophile Schollen. Epithel kubisch oder abgeplattet. Normale Schilddrüse.

7. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 7., 9., 12. VI. 12. VI.: Schwanzreduktion und Abmagerung. 13. VI.: Dyspnoe, noch weitere Schwanzverkürzung, keine Vorderbeinchen. 14. VI.: alle Tiere tot. Ergebnis: starke Schilddrüsenwirkung.

Versuch 2.

21 jährige Frau (1921, S. 284). Chronische Lungentuberkulose. Schilddrüse normal groß, Schnittfläche hellbräunlich, transparent. Mikroskopisch nicht untersucht. Normale Schilddrüse.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28. VI. 28. VI.: Körperzuspitzung 29. VI.: bei sämtlichen Tieren ist der Schwanz sehr klein geworden, keine Abmagerung. Mund breit, Hornkiefer abgeworfen. 1. VII.: sehr kleine Hinterbeinchen, keine Vorderbeinchen, sehr kurzer Schwanz. Alle Tiere sind tot. Ergebnis: starke Wirkung.

Versuch 3.

62 jähriger Mann (1922, S. 176). Eitrige Pyelonephritis. Schilddrüse normal groß, 32 g. Mittelgroße und große Bläschen, einige Gruppen von kleinen Bläschen. Epithel kubisch. Kolloid reichlich, eosinophil, mit einigen basophilen Schollen, ziemlich dickflüssig. Einige polsterförmige Epithelwucherungen. Normale Schilddrüse.

9. VII. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 9., 10., 12., 13. VII. 13. VII.: beginnende Schwanzreduktion. 14. VII.: bei 3 Tieren ist die Metamorphose im Gange, Schwanzreduktion, Mund breit, die Hinterbeinchen sind größer als die bei den Kontrolltieren. Alle Tiere sterben ab. Ergebnis: starke Wirkung.

Versuch 4.

66 jähriger Mann (1922, S. 51). Schädelfraktur. Schilddrüse normal groß, 32 g, kleine gelbbraune Läppchen. Mikroskopisch sehr kleine Bläschen mit eosinophilem und basophilem, dickem Kolloid. Epithel kubisch, gelblich pigmentiert. Hier und da sehr große helle Kerne. Einzelne kleine Knoten von $^1/_2$—1 cm Durchmesser mit vielen kleinen und wenigen mittelgroßen Bläschen. Normal große Schilddrüse mit Altersatrophie.

7. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 7., 9., 11. VI. 13. VI.: Abmagerung, Zuspitzung, beginnende Schwanzreduktion. 15. VI.: Geigenform, starke Schwanzreduktion. 17. VI.: alle Tiere tot, an den Durchbruchstellen der Vorderbeinchen sind Löcher vorhanden. Ergebnis: typische Schilddrüsenwirkung.

Von den normal großen Schilddrüsen wurde 1 nicht mikroskopisch untersucht, 2 andere zeigten histologisch ein ganz normales Bild mit mittelgroßen und großen kolloidhaltigen Bläschen und kubischem oder abgeplattetem Epithel. Die 4. Drüse, die von einem 66 jährigen Mann stammte, war nicht vergrößert, setzte sich aber im mikroskopischen Bild ausschließlich aus sehr kleinen Bläschen mit dickflüssigem eosinophilem und basophilem Kolloid zusammen. Es ist deshalb anzunehmen, daß hier früher eine diffuse parenchymatöse oder kolloide Struma vorhanden war, bei der durch Altersatrophie eine Rückkehr zur normalen Größe stattfand. Für die Altersatrophie spricht namentlich auch die starke Pigmentierung der Epithelien und die hochgradige Eindickung des Kolloids.

Die ersten 3 Drüsen hatten, wie zu erwarten war, auf die Kaulquappen eine sehr starke Wirkung, während die letzte Drüse entsprechend der Verminderung und Eindickung ihres Kolloids etwas weniger stark, aber immer noch charakteristisch wirkte.

II. Struma congenita von Neugeborenen.

Versuch 1.

13 Tage alter Knabe (1922, S. 114). Lobuläre Pneumonie. Struma congenita. Schilddrüse 6 g. Zellhaufen, Schläuche und einige kleine Bläschen. Kein Kolloid.

6. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 6., 8., 10., 12., 14., 16., 17., 19., 21., 23., 25., 27. VI. 28. VI.: keine Metamorphose. Kein Unterschied gegenüber den Kontrolltieren. Ergebnis: keine Schilddrüsenwirkung.

Versuch 2.

Totgeborener Knabe (1922, S. 184). Tentoriumriß, Struma congenita. Schilddrüse 18 g. Solide Zellhaufen, sehr wenige Schläuche und kolloidhaltige Bläschen.

18. VII. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 18., 19., 20., 21., 22., 23., 24., 25. VII. 26. VII.: Keine Veränderungen, typische Larven. Ergebnis: keine Schilddrüsenwirkung.

Versuch 3.

Totgeborenes Mädchen (1922, S. 101). Totale Lungenatelektase, Struma congenita. Schilddrüse 10 g. Mikroskopisch nicht untersucht.

7. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 7., 8., 9., 11., 12., 13., 15., 17., 19., 21., 23., 25., 27. VI. 2. VII.: alle Tiere haben in normaler Weise metamorphosiert, sie haben Vorderbeinchen und sind nur wenig abgemagert. Die Tiere leben noch. Ergebnis: keine Schilddrüsenwirkung.

Versuch 4.

Totgeborener Knabe (1922, S. 116). Totale Lungenatelektase. Struma congenita. Schilddrüse 9 g. Mikroskopisch nicht untersucht.

7. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 7., 9., 11., 13., 14., 15., 16., 17., 19., 21., 23., 25., 27. VI. 28. VI.: bei 3 Tieren sind Vorderbeinchen durchgebrochen, die Schwanzreduktion ist deutlich. 29. VI: 3 Tiere haben metamorphosiert, bei den 3 anderen Tieren sind ebenfalls Vorderbeinchen durchgebrochen, der Schwanz ist sehr lang. 2. VII.: 2 Tiere haben noch einen langen Schwanz. 3. VII.: Metamorphose zu Ende. Ergebnis: keine Schilddrüsenwirkung. Verlauf einer normalen Metamorphose.

Versuch 5.

Totgeborenes Mädchen (1921, S. 278). Totale Lungenatelektase. Struma congenita. Schilddrüse 19 g. Solide Zellstränge, keine Bläschen, kein Kolloid, sehr starke Hyperämie.

Versuch 6.

Totgeborener Knabe (1922, S. 100). Hydrocephalus, Tentoriumriß, lobuläre Pneumonie, Struma congenita. Schilddrüse 14 g, mikroskopisch nicht untersucht.

Versuch 7.

Totgeborenes Mädchen (1922, S. 128). Totale Lungenatelektase. Struma congenita. Schilddrüse 10 g. Starke Epitheldesquamation. Kein Kolloid.

Versuch 8.

1 Tag alter Knabe (1922, S. 73). Subdurale Blutung, Struma congenita. Schilddrüse 7 g. Starke Epitheldesquamation. Kein Kolloid.

Versuch 9.

Totgeborener Knabe (1922, S. 24). Totale Lungenatelektase. Struma congenita. Schilddrüse 12 g. Starke Epitheldesquamation. Kein Kolloid.

Versuch 10.

Totgeborenes Mädchen (1921, S. 308). Frühgeburt, Lungenatelektase, Struma congenita. Schilddrüse 5 g. Epitheldesquamation. Kein Kolloid.

Beginn der Versuche 9—10: 6. VI. 1922. Schluß der Versuche: 27. VI. 1922. Fütterungstage: 6., 7., 8., 9., 10., 11., 13., 14., 16., 18., 20., 21., 23., 25., 27. VI. In allen Versuchen war kein Unterschied gegenüber den Kontrolltieren festzustellen. Ergebnis: keine Wirkung.

Versuch 11.

2 Tage alter Knabe (1922, S. 39). Tentoriumriß, intrakranielle Blutung, Struma congenita. Schilddrüse 6 g. Kein Kolloid.

Versuch 12.

Totgeborenes Mädchen (1922, S. 143). Intrakranielle Blutung, Struma congenita. Schilddrüse 18 g. Epitheldesquamation. Kein Kolloid.

Versuch 13.

Totgeborener Knabe (1922, S. 42). Subdurales Hämatom. Struma congenita. Schilddrüse 17 g. Solide Stränge, wenige Bläschen. Kein Kolloid.

Versuch 14.

Totgeborenes Mädchen (1921, S. 301). Schädelbruch. Struma congenita. Schilddrüse 15 g, mikroskopisch Epitheldesquamation. Kein Kolloid.

Versuch 15.

Totgeborenes Mädchen (1922, S. 64). Intracranielle Blutung. Struma congenita. Schilddrüse 6 g. Epitheldesquamation. Kein Kolloid.

Beginn der Versuche 11—15: 6. VI. 1922. Schluß der Versuche: 28. VI. 1922. Fütterungstage: 6., 8., 9., 11., 13., 14., 15., 17., 19., 21., 23., 25., 27. VI. Keine Metamorphose. Ergebnis: keine Schilddrüsenwirkung.

Versuch 16.

Totgeborener Knabe (1922, S. 85). Lobuläre Pneumonie, Struma congenita. Schilddrüse 6,2 g. Kleine Bläschen und Schläuche mit spärlichem dünnem Kolloid.

7. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage 7., 9., 11., 13. VI. 14. VI.: die Hinterbeinchen sind größer geworden. Keine Schwanzreduktion, Zuspitzung des Körpers. 19. VI.: sämtliche Tiere haben lange Hinterbeinchen, der Schwanz ist nicht verkleinert. 22. VI.: bei 3 Tieren treten auch Vorderbeinchen auf, keine Schwanzreduktion. 24. VI.: 1 Tier hat metamorphosiert. 26. VI.: sehr starke Abmagerung, (»Zwergtiere«), der Schwanz ist aber noch lang. 29. VI.: die Tiere sind tot. Ergebnis: keine typische Schilddrüsenwirkung.

Versuch 17.

3 Tage altes Kind (1922, Journ.-Nr. 541). Melaena, Struma congenita. Schilddrüse 10 g. Epitheldesquamation. Kein Kolloid.

7. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 7., 9., 11., 12., 14., 16, VI. 26. VI.: bei allen Tieren sind Vorderbeinchen durchgebrochen, der Schwanz ist noch sehr lang. 28. VI: sämtliche Tiere haben Vorderbeinchen, aber noch langen Schwanz. 29. VI.: Schwanzreduktion beginnt, die Tiere sterben ab. Ergebnis: keine typische Schilddrüsenwirkung.

Versuch 18.

6 Tage altes Mädchen (1922, S. 30). Lobuläre Pneumonie. Schilddrüse leicht vergrößert, 5 g, hyperämisch. Mikroskopisch nicht untersucht.

7. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 7., 9., 11., 13., 15. VI. 19. VI.: Abmagerung mäßigen Grades, keine Schwanzreduktion. 27. VI.: starke Abmagerung und Schwanzreduktion. 2. VII.: die Tiere haben in normaler Weise metamorphosiert, alle Tiere leben noch, Vorder- und Hinterbeinchen sind gut ausgebildet. Ergebnis: keine typische Schilddrüsenwirkung (auffallend ist nur die Abmagerung, sonst ist der Verlauf der Metamorphose ein ziemlich langsamer).

Versuch 19.

Totgeborenes Mädchen (1922, S. 104). Tentoriumriß, Struma congenita. Schilddrüse 7 g. Kleine und mittelgroße Bläschen und Schläuche mit kubischem Epithel. Hier und da dünnflüssiges, eosinophiles Kolloid.

7. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 7., 9., 11., 13. VI. 16. VI.: die Hinterbeine sind gewachsen. 19. VI.: bei 3 Tieren Vorderbeine, Schwanz noch lang, Dyspnoe. 20. VI.: beginnende Schwanzreduktion. 22. VI.: 3 Tiere sind tot, sie haben einen kurzen Schwanz und einen sehr breiten Kopf. 23. VI.: bei noch 2 Tieren geht die Metamorphose zu Ende. Ergebnis: Schilddrüsenwirkung.

Von den 19 untersuchten Schilddrüsen, welche von Neugeborenen oder wenige Tage alten Kindern stammten, waren alle mehr oder weniger stark vergrößert, indem sie das normale Gewicht von 1—3 g überschritten. Es handelte sich also stets um eine Struma congenita, wobei freilich die venöse Hyperämie in manchen Fällen erheblich zur Anschwellung der Schilddrüse beitrug. In 3 Fällen (Nr. 2, 12 und 13) waren die Strumen außerordentlich groß und erreichten ein Gewicht von 17—19 g. Das histologische Bild war das gewohnte. Die meisten Drüsen zeigen Epitheldesquamation und sind völlig kolloidfrei. Dazu kommt fast immer eine starke Füllung der Kapillaren. Nur selten sind deutliche Bläschen und einzelne Schläuche mit gut erhaltenem, kontinuierlichem Epithelbelag vorhanden und nur in 4 Fällen (Nr. 2, 5, 16, 18) ließen sich geringe Mengen Kolloid nachweisen, das stets dünnflüssig und eosinophil war. Neuere Untersuchungen haben

uns nun freilich gezeigt, daß die Epitheldesquamation in der Schilddrüse des Neugeborenen wohl in der Hauptsache auf postmortale, autolytische Prozesse zurückzuführen ist, indem sie in der ganz frisch fixierten Schilddrüse fehlt, soweit es sich wenigstens nach dem bis jetzt vorliegenden Material beurteilen läßt. Dabei kann wahrscheinlich auch ein Teil des dünnflüssigen Kolloids durch Diffusion aus den Bläschen verschwinden und in die stark gefüllten Kapillaren übertreten.

Auf die Kaulquappen haben 15 kongenitale Strumen nicht die mindeste Wirkung ausgeübt, bei dreien (16, 17, 18) ist die Wirkung schwach und nicht typisch, indem nur der Durchbruch der Vorderbeinchen beschleunigt wurde und dazu Abmagerung auftrat, hingegen die Schwanzreduktion kaum beeinflußt wurde. Nur bei 1 Fall (Nr. 19) ist eine typische Schilddrüsenwirkung zustande gekommen. Von den 4 positiven Fällen zeichneten sich 2 durch spärlichen Kolloidgehalt der Schilddrüse aus, 1 war kolloidfrei und 1 wurde leider nicht mikroskopisch untersucht. Von den 15 negativen Fällen wurden 12 mikroskopisch untersucht und von diesen zeigte nur 1 einziger (Nr. 2) geringe Kolloidmengen. Somit können wir in Bestätigung unserer früheren Untersuchungen feststellen, daß die Struma congenita in der großen Mehrzahl der Fälle im Kaulquappenversuch völlig unwirksam ist. Die Anwesenheit von Kolloid scheint den positiven Ausfall des Versuches zu begünstigen, ist aber an und für sich noch nicht ausschlaggebend, da trotz geringen Kolloidmengen manchmal das Resultat negativ ausfällt. Wahrscheinlich hat hier das Kolloid die Ausreifung zur biologisch wirksamen Substanz noch nicht durchgemacht.

Es wäre interessant zu erfahren, wie sich in dieser Beziehung die Neugeborenenschilddrüsen in kropffreien Gegenden verhalten. Haben doch eine ganze Anzahl Autoren (Bourcet, Fenger, Pellegrini, Thomas und Delhougne) die Schilddrüse des Neugeborenen regelmäßig oder wenigstens in der Mehrzahl der Fälle jodhaltig gefunden, während Baumann, Rietmann und Abelin, welche die vergrößerten Schilddrüsen der Kropfgegenden untersuchten, beim Neonatus kein Jod oder höchstens Spuren von diesem Element nachweisen konnten. Dieser Unterschied beruht, wie wir heute wohl behaupten dürfen, auf der Jodarmut des Trinkwassers und der Nahrung in den Kropfgegenden (v. Fellenberg, Mac Clendon), welche es mit sich bringt, daß die fötale Schilddrüse gar kein Jod oder nur Spuren davon speichern kann. Damit ist aber auch die Unmöglichkeit der Bildung eines fertigen Sekretes gegeben, was uns den negativen Ausfall des Kaulquappenversuchs völlig erklärt.

Zur Ergänzung unserer Versuche mit kongenitalen Strumen haben wir noch eine Anzahl fötale Schilddrüsen von Tieren untersucht, und zwar von 9 Rinderföten und 1 Ziegenfötus. Ob diese Tiere aus Kropfgegenden stammten, konnten wir leider nicht erfahren. Histologisch war das Bild der Schilddrüse sehr verschieden, bei einem Teil waren schon autolytisch-kadaveröse Veränderungen (Desquamation des Epithels, oft in ganzen Bändern, hochgradige Kernpyknose) eingetreten, da wir die Schilddrüsen nicht frisch genug erhielten. Einige Drüsen waren vorwiegend kleinfollikulär, andere wieder mehr tubulär gebaut. Die letzteren zeigten hier und da sehr stark verzweigte Schläuche mit hohem Zylinderepithel. In keiner Drüse war eine größere Kolloidmenge nachweisbar, entweder fehlte das Kolloid ganz oder es war sehr spärlich, meistens fädig oder körnig und schwach mit Eosin färbbar.

Auffallenderweise entfalteten nun 8 von diesen Drüsen eine typische, ja zum Teil sogar starke Wirkung auf die Kaulquappen, einmal war die Wirkung schwach und einmal fehlte sie ganz. Leider können wir wegen ungenügender Angaben nicht sagen, ob der negative Ausfall bei dieser letzteren Drüse von dem geringen Alter des betreffenden Fötus abhängig war. Nach Untersuchungen von Hogben, Lancelot und Crew soll nämlich die Schilddrüse des Rinderfötus nicht vor dem 4. Monat eine Einwirkung auf die Metamorphose des Axolotls haben und dementsprechend sollen auch erst im 4. Monat völlig ausdifferenzierte Follikel und größere Mengen Kolloid vorhanden sein. Daß in unserem Material das Kolloid so spärlich war und das Epithel deutliche Zeichen von Wucherung darbot, ist wahrscheinlich der Ausdruck einer kropfigen Veränderung der fötalen Drüse. Auf alle Fälle aber zeigt uns der meist positive Ausfall dieser Versuche, daß sich die fötale Schilddrüse der Pflanzenfresser von derjenigen des Menschen dadurch unterscheidet, daß sie trotz des Mangels oder der sehr geringen Menge des sichtbaren aufgespeicherten Sekrets biologisch wirksame Substanzen enthält. Dies ist ein Beweis, daß wohl nicht ausschließlich das Kolloid der Träger dieser Substanzen ist. Den Jodgehalt solcher Drüsen zu bestimmen, soll einer späteren Untersuchung vorbehalten sein.

III. Struma diffusa von Kindern und Erwachsenen.

Versuch 1.

5 Monate alter Knabe (1921, S. 296). Anämie, Lippen- und Gaumenspalte. Schilddrüse 4 g. Kleine und mittelgroße Bläschen mit blassem,

eosinophilem Kolloid, das oft vakuolisiert oder feinkörnig ist. Starke Epitheldesquamation. Leichte Struma diffusa parenchymatosa.

7. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 7., 9., 11. VI. 22. VI.: Zuspitzung des hinteren Körperteiles. 13. VI.: Hinterbeinchen gewachsen, Schwanz nicht verkürzt. 17. VI.: keine Vorderbeinchen, bei 2 Tieren ist der Schwanz lang, bei 2 Tieren dagegen deutlich verkürzt. 19. VI: Fortschreiten der Metamophose. 23. VI.: 3 Fröschchen ohne Schwanz leben noch. Ergebnis: keine typische Schilddrüsenwirkung.

Versuch 2.

12jähriges Mädchen (1919, Journ.-Nr. 1672). Operierte Struma. Mikroskopisch Schilddrüsengewebe mit leicht vergrößerten Läppchen, in den Läppchen solide Zellhaufen und kleine Bläschen. Epithel kubisch, dunkel. Kolloid spärlich, zum Teil basophil. Struma diffusa parenchymatosa.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28., 30. VI., 2., 3., 4., 5. VII. 2. VII.: Umbildungen am Mund. 5. VII.: beginnende Schwanzreduktion. 6. VII.: die Hinterbeinchen sind gewachsen, weitere Schwanzreduktion. 8. VII.: 3 Tiere haben metamorphosiert. 11. VII.: die 3 am 8. VII. metamorphosierten Tiere leben noch, sie atmen im Wasser ganz ruhig. Sie haben keinen Schwanz mehr, Vorderbeinchen und Hinterbeinchen sind gut ausgebildet. Bei den anderen Tieren tritt die Metamorphose erst am 22. VII. ein, doch haben sie noch an diesem Tag einen ziemlich langen Schwanz. 26. VII.: 2 Tiere leben noch, haben einen ziemlich langen Schwanz. Ergebnis: keine charakteristische Schilddrüsenwirkung.

Versuch 3.

58jähriger Mann (1922, S. 47). Eitrige Pyelonephritis. Schilddrüse sehr stark vergrößert. 145 g. Läppchen bräunlich, groß, mäßig transparent. Mikroskopisch kleine und mittelgroße Bläschen mit kubischem oder abgeplattetem Epithel und basophilem oder dickem eosinophilem Kolloid, ersteres überwiegt. Struma diffusa parenchymatosa.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28. VI. 28. VI.: beginnende Körperzuspitzung. 29. VI.: 3 Tiere haben einen kurzen Schwanz und kurze Hinterbeinchen. Bei den übrigen 3 Tieren ist der Schwanz kürzer geworden, aber die Hinterbeinchen sind nicht länger als normal. Geringe Dyspnoe. 30. VI.: kurzer Schwanz, Dyspnoe, bei 2 Tieren sind Vorderbeinchen durchgebrochen. Dyspnoe. 1. VII.: alle Tiere sind tot. Ergebnis: starke Wirkung.

Versuch 4.

45jähriger Mann (1922, S. 43). Karzinom des Oberkiefers. Schilddrüse vergrößert, 77 g, hellbraun bis gelblich, trüb. Einige kleine Adenomknoten. Mikroskopisch Läppchen vergrößert, vorwiegend aus kleinen, weniger aus mittelgroßen Bläschen bestehend. Epithel meist abgeplattet hier und da kubisch, einige große helle Kerne, Kolloid dickflüssig, eosinophil, stellenweise basophil. Struma diffusa parenchymatosa.

Fütterungstage: 24., 26., 28. VI. 6 Tiere. 29. VI: keine Abmagerung. Kurzer Schwanz. 30. VI: Weitere Schwanzreduktion, bei 5 Tieren ist der Schwanz ganz klein, Hinterbeinchen klein. Anschwellung an den Durchbruchstellen der Vorderbeinchen. 5 Tiere sind tot, 1 lebt. 1. VII.: das Tier stirbt, es hat keine Vorderbeinchen, die Hinterbeinchen sind sehr klein. Spitzer Mund. Ergebnis: starke Wirkung.

Versuch 5.

73jähriger Mann (1922, S. 177). Multiple Frakturen, Fettembolie. Schilddrüse mäßig vergrößert, 55 g. Läppchen braunrot wenig transparent. Keine Knoten. Mikroskopisch kleine Bläschen von 50—75 μ Durchmesser, selten größere. Epithel kubisch, Kolloid dick, meistens basophil, hier und da auch eosinophil. Struma diffusa parenchymatosa.

9. VII. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 9., 10., 11., 12., 13. VII. 13. VII.: noch keine Veränderungen. Am 14. VII. beginnende Schwanzreduktion. 15. VII.: weitere Schwanzreduktion und Umbildungen am Mund, Dyspnoe. 16. VII.: bei 5 Tieren ist der Schwanz sehr kurz, nur bei einem Tier ist er noch lang. Keine Vorderbeinchen. Alle Tiere sind tot. Ergebnis: starke Wirkung.

Versuch 6.

30jährige Frau (1922, S. 110). Schußverletzung des Schädels und Gehirns. Schilddrüse stark vergrößert, besonders links. Läppchen graubräunlich, transparent. Mikroskopisch große Läppchen mit meist kleinen und mittelgroßen Bläschen. Epithel kubisch oder abgeplattet, Kolloid ziemlich reichlich, eosinophil. In der Peripherie der Läppchen und an den Knotenpunkten nicht selten große Lymphocyteninfiltrate. Struma diffusa parenchymatosa.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28. VI. 29. VI.: sehr starke Schwanzreduktion, keine Abmagerung, keine Vorderbeinchen, geringe Dyspnoe. 30. VI.: der Schwanz ist ganz kurz, keine Vorderbeinchen. Alle Tiere sind tot. Ergebnis: starke Wirkung.

Versuch 7.

41jähriger Mann (1922, Journ.-Nr. 1152). Operierte Struma. Vergrößerte Schilddrüsenläppchen. Mikroskopisch Läppchen mit meist mittelgroßen oder großen Bläschen, dazwischen auch viele kleine Bläschen. Epithel kubisch oder abgeplattet. Sehr viel eosinophiles Kolloid, vereinzelte basophile Schollen. Struma diffusa colloides.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28., 29. VI., 2. VII. 29. VI.: deutliche Veränderungen am Mund, der Schwanz ist aber noch unverändert. 30. VI.: Dyspnoe, die Hinterbeinchen sind gewachsen, langer Schwanz, Abmagerung nicht wesentlich, keine Vorderbeinchen. 2. VII.: deutliche Metamorphose, der Schwanz ist aber noch lang. 3. VII.: die Vorderbeinchen kommen zum Durchbruch, langer Schwanz, Hinterbeinchen groß. Alle Tiere sterben ab. Ergebnis: charakteristische Wirkung.

Versuch 8.

44jähriger Mann (1922, S. 126). Carcinoma oesophagi. Schilddrüse sehr stark vergrößert, 172 g. Läppchen bräunlich, stark transparent, vergrößert. Mikroskopisch meist kleine und mittelgroße Bläschen, jedoch fast in allen Läppchen einzelne große Bläschen von etwa 500 μ Durchmesser. Epithel kubisch oder leicht abgeplattet, Kolloid reichlich, eosinophil, selten basophile Schollen. In den größeren Bläschen hier und da polsterförmige Epithelwucherungen. Struma diffusa colloides mit Epithelproliferation.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28. VI. 29. VI.: deutliche Metamorphosensymptome. Bei einem Tier ist die Metamorphose in vollem Gange. 30. VI.: Dyspnoe. 4 Tiere mit kurzem, 2 Tiere mit langem Schwanz. 1. VII.: bei sämtlichen Tieren wird der Schwanz ganz kurz. Vorderbeinchen nur bei einem Tier. Die Tiere sterben ab. Ergebnis: starke Wirkung.

Versuch 9.

27jähriger Mann (1922, S. 119). Chronische Lungentuberkulose. Schilddrüse diffus vergrößert, 99 g. Läppchen groß, stark transparent, graugelb. Mikroskopisch meist mittelgroße und große Bläschen, hier und da Gruppen von kleinen Bläschen und polsterförmigen Epithelwucherungen. Epithel kubisch oder abgeplattet. Kolloid sehr reichlich, dünnflüssig, eosinophil. Struma diffusa colloides mit Epithelproliferation.

24. VI. 1922. 6 Kaulquappen. Gefüttert am 24., 26., 28. VI. 23. VI.: sehr starke Schwanzreduktion, der Schwanz ist auf etwa $^1/_3$ verkürzt. Hornkiefer sind abgefallen, Mund breit. Keine Abmagerung. Mäßige Dyspnoe. 30. VI.: Zunahme der Dyspnoe. Nur bei einem Tier ist ein Vorderbeinchen durchgebrochen. Bei 2 Tieren sind die Hinterbeinchen gewachsen, 4 Tiere haben noch keine Hinterbeinchen. 1. VII.: der Schwanz ist sehr kurz, die Tiere sind nur wenig abgemagert. Keine Umbildung am Mund. Nur 2 Tiere haben ein linkes Vorderbeinchen. Starke Dyspnoe. Im Laufe des Tages sterben alle Tiere ab. Ergebnis: starke Wirkung.

Versuch 10.

25jährige Frau (1922, S. 117). Scheiden- und Dammriß, Anämie nach Geburt. Schilddrüse stark vergrößert, 82 g. Läppchen grau, transparent. Mikroskopisch Läppchen stark vergrößert, meist große und mittelgroße Bläschen. Epithel kubisch oder niedrig zylindrisch. Hier und da polsterförmige Epithelwucherungen. Kolloid reichlich, eosinophil. Struma diffusa colloides mit Epithelproliferation.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28. VI. 28. VI.: beginnende Körperzuspitzung. 29. VI.: keine Abmagerung. Hornkiefer abgeworfen, deutliche Schwanzreduktion. 30. VI.: Schwanz sehr kurz, keine Vorder- und Hinterbeinchen, Dyspnoe. 1. VII.: alle Tiere sind tot. Ergebnis: starke Wirkung.

Versuch 11.

26jährige Frau (1922, S. 99). Chronische Lungentuberkulose. Schilddrüse stark vergrößert, 87 g. Läppchen stark vergrößert, hellbraun, trans-

parent. Mikroskopisch mittelgroße und große Bläschen von 300—500 μ Durchmesser, dazwischen wenige kleinere Bläschen. Epithel kubisch oder abgeplattet. Keine Epithelwucherung. Kolloid sehr reichlich, eosinophil, oft mit basophilen Schollen. Struma diffusa colloides.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28. VI. 29. VI.: beginnende Schwanzreduktion. Bei 2 Tieren sind die Hinterbeinchen länger geworden. 30. VI.: starke Dyspnoe, keine Vorderbeinchen. 1. VII.: alle Tiere sind tot. Die Hinterbeinchen sind sichtbar gewachsen. Der Schwanz ist noch ziemlich lang. Am Mund keine Umbildung. Ergebnis: nicht vollständige Metamorphose. Mäßige Wirkung.

Versuch 12.

29 jährige Frau (1922, S. 83). Chronische Lungentuberkulose. Schilddrüse leicht vergrößert, 35 g. Läppchen stark transparent. Mikroskopisch viele mittelgroße und einige große Bläschen, stellenweise auch zahlreiche kleine Bläschen. Epithel kubisch oder abgeplattet, selten polsterförmige Wucherungen mit Zylinderepithel. Kolloid meist dünn, eosinophil, hier und da basophil. Struma diffusa colloides.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28. VI. 29. VI.: Hornkiefer abgeworfen, Schwanzreduktion beginnt, bei 2 Tieren ist der Schwanz sogar um etwa $^1/_3$ kleiner geworden. 30. VI.: kurzer Schwanz (etwa $^1/_4$ der normalen Größe), keine Vorderbeinchen, Hinterbeinchen klein und zart. Dyspnoe. 1. VII.: Mund spitz, keine Vorderbeinchen. Alle Tiere sind tot. Ergebnis: starke Wirkung.

Versuch 13.

23 jährige Frau (1922, S. 82). Empyema pleurae. Schilddrüse stark vergrößert, 100 g. Stark transparente, gelbbraune Läppchen. Mikroskopisch große, mittelgroße und kleine Bläschen mit kubischem Epithel und meist leicht basophilem Kolloid, hier und da auch eosinophiles Kolloid. Struma diffusa colloides.

24. VI. 1922. 6 Kaulquappen. Fütterungstage: 24., 26. und 28. VI.

29. VI.: starke Schwanzreduktion bei sämtlichen Tieren. Keine Abmagerung, keine Vorderbeinchen, starke Dyspnoe. 30. VI.: alle Tiere sind tot. Bloß 2 Tiere haben Vorderbeinchen. Ergebnis: starke Wirkung.

Versuch 14.

6 jähriges Mädchen (1922, S. 77). Fibrinös-eitrige Peritonitis nach Appendicitis. Schilddrüse vergrößert, 20 g. Läppchen stark transparent. Mikroskopisch stark vergrößerte Läppchen mit mittelgroßen und großen Bläschen. Kolloid dickflüssig, eosinophil. Epithel kubisch oder abgeplattet, ohne Wucherung. Struma diffusa colloides.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28. VI. 29. VI.: starke Schwanzreduktion (auf etwa $^1/_3$), die Hinterbeinchen sind bei 4 Tieren ohne Veränderung, bei 2 Tieren sind sie größer geworden. 30. VI.: starke

Dyspnoe. Weitere Schwanzreduktion. 1. VII.: keine oder nur unvollständige Umbildung am Mund. Die Hinterbeinchen sind bei allen Tieren gewachsen. Alle Tiere tot. Ergebnis: starke Wirkung.

Versuch 15.

13jähriger Knabe (1922, S. 65). Diabetes mellitus. Schilddrüse stark vergrößert, 33 g. Läppchen vergrößert, hellbraun, stark transparent. Mikroskopisch nicht untersucht. Struma diffusa colloides.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28. VI. 29. VI.: sehr starke Schwanzreduktion, keine Abmagerung, breiter Mund, mäßige Dyspnoe. 30. VI.: bei 5 Tieren ist der Schwanz fast ganz resorbiert, keine Vorderbeinchen, bei 2 Tieren sind die Hinterbeine größer geworden. 1. VII.: bei 2 Tieren kommt das linke Vorderbeinchen zum Vorschein. Alle Tiere tot. Ergebnis: starke Wirkung.

Versuch 16.

58jähriger Mann (1922, S. 45). Mitralstenose. Schilddrüse leicht vergrößert, 45 g. Läppchen braungelb, transparent. Mikroskopisch Läppchen leicht vergrößert, größtenteils mittelgroße Bläschen mit kubischem oder abgeplattetem Epithel. Ziemlich dickes eosinophiles Kolloid, stellenweise auch basophiles Kolloid. Vereinzelt in größeren Bläschen polsterförmige Epithelwucherungen, hier und da Gruppen von neugebildeten Bläschen. Struma diffusa colloides mit Epithelproliferation.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28. VI. 28. VI.: deutliche Zuspitzung in der Schwanzgegend. 29. VI.: bei 2 Tieren beginnt die Schwanzreduktion, bei den übrigen 4 Tieren ist der Schwanz noch unverändert. Dyspnoe. Bei 3 Tieren Anschwellungen an den Durchbruchstellen der Vorderbeinchen. 30. VI.: bei 4 Tieren starke Schwanzreduktion, bei 2 Tieren ist der Schwanz noch lang. 1 Tier hat vollständig metamorphosiert, es hat beide Vorderbeinchen bekommen. Starke Dyspnoe. 1. VII.: die Hinterbeinchen sind groß, keine Umbildung am Mund. Alle Tiere sind tot. Ergebnis: typische Wirkung.

Versuch 17.

56jährige Frau (1922, S. 40). Karzinom der linken Mamma mit multiplen Metastasen. Schilddrüse stark vergrößert, 100 g. Läppchen vergrößert, graugelb, stark transparent. Mikroskopisch mittelgroße und große Bläschen mit kubischem oder abgeplattetem Epithel. Viel dickflüssiges, eosinophiles Kolloid. Nirgends stärkere Epithelwucherung. Struma diffusa colloides.

24. VI. 1922. 6 Kaulquappen. Fütterungstage: 24., 26., 28., 29., 30. VI. Am 30. VI. treten die ersten Symptome einer beginnenden Abmagerung auf. 2. VII.: keine Schwanzreduktion, aber Abmagerung und Zuspitzung der hinteren Körperhälfte. Die Hinterbeinchen sind nur wenig gewachsen. Gefüttert am 2., 3., 4., 5. VII. Am 5. VII. beginnt die Schwanzreduktion. 6. VII.: 1 Tier tot. Bei den übrigen Tieren ist der Schwanz kürzer geworden. Keine Vorderbeinchen. 8. VII.: Metamorphose bei sämtlichen Tieren. Die Tiere haben keinen Schwanz mehr. Bei allen

Tieren sind Vorderbeinchen durchgebrochen, die Hinterbeinchen sind bedeutend größer geworden. Im Laufe der Nacht sterben die Tiere ab. Ergebnis: typische Wirkung.

Versuch 18.

41jähriger Mann (1922, Journ.-Nr. 1152). Operierte Struma. Mikroskopisch Läppchen mit mittelgroßen und großen Bläschen. Epithel abgeplattet oder kubisch. Kolloid eosinophil, vereinzelte basophile Schollen. Kleine Knoten mit verschieden großen Bläschen und reichlichem Kolloid. Struma diffusa et nodosa colloides.

9. VII. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 9., 10., 11., 12., 13. VII. 16. VII.: Körperzuspitzung, Dyspnoe. 18. VII.: Schwanzreduktion, die Hinterbeinchen sind etwas länger geworden. 20. VII.: starke Schwanzreduktion, die Metamorphose ist im Gange. 21. VII.: sämtliche Tiere haben Vorderbeinchen, der Schwanz ist ganz kurz, die Hinterbeinchen sind größer geworden. Ergebnis: typische Wirkung.

Versuch 19.

46jährige Frau (1922, Journ.-Nr. 275). Operierte Struma intrathoracica. Gelbbraunes, stark transparentes Schilddrüsengewebe mit vergrößerten Läppchen. Mikroskopisch große und mittelgroße Bläschen, ferner polsterförmige Epithelwucherungen mit zahlreichen kleinen Bläschen. Kolloid meist eosinophil, seltener leicht basophil. In den interlobulären Septen oft Lymphocyteninfiltrate. Struma diffusa colloides mit Epithelproliferation.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28. VI. 29. VI.: Schwanzreduktion auf etwa die Hälfte, mäßige Dyspnoe. 30. VI.: Ganz kurzer Schwanz, keine Vorder- oder Hinterbeinchen. 1. VII.: keine Umbildung am Mund, ganz kurzer Schwanz. Die Tiere sterben ab. Ergebnis: typische Wirkung.

Versuch 20.

50jährige Frau (1922, Journ.-Nr. 192). Operierte Basedowstruma. Schilddrüsengewebe mit stark vergrößerten, transparenten Läppchen und kleinen glasigtransparenten Knötchen von 0,5—0,8 cm Durchmesser, links vergrößerte Läppchen mit kleinen bis mittelgroßen, selten großen Bläschen. Epithel kubisch oder abgeplattet. Kolloid reichlich, meist dickflüssig, eosinophil, zum kleineren Teil dünnflüssig, kleine Knoten mit großen kolloidhaltigen Bläschen. Struma diffusa colloides.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28. VI. 28. VI.: Die Hinterbeinchen sind größer geworden, Körperzuspitzung. 29. VI.: bei allen Tieren ist der Schwanz noch fast unverändert, die Hinterbeinchen sind größer geworden, 1 Tier bekommt 2 Vorderbeine. Dyspnoe. 30. VI.: Schwanzreduktion auf etwa die Hälfte, deutliches Wachstum der Hinterbeinchen. 2. VII.: bei 5 Tieren sind die Vorderbeinchen vorhanden, lange Hinterbeinchen. Starke Zuspitzung in der Schwanzgegend. Ergebnis: typische Wirkung.

Versuch 21.

38jährige Frau (1919, Journ.-Nr. 1670). Operierte Struma, leichte Basedowsymptome. Gut transparente Läppchen. Mikroskopisch Läppchen mit zum Teil sehr großen Bläschen und sehr viel eosinophilem Kolloid. Einzelne basophile Schollen. Epithel meist kubisch, selten abgeplattet. Hier und da auch viele mittelgroße und kleine Bläschen mit viel Kolloid. Struma diffusa colloides.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28. VI. 29. VI.: keine Abmagerung, aber Schwanzreduktion, Hornkiefer abgeworfen, Mund breit. 1 Tier hat metamorphosiert und ist tot. Keine Dyspnoe. 30. VI.: bei 4 Tieren ist der Schwanz fast ganz verschwunden, Dyspnoe, keine Vorderbeinchen, keine Hinterbeinchen. 1. VII.: keine Abmagerung, ganz kleine Hinterbeinchen. Alle Tiere tot. Ergebnis: starke Wirkung.

Unter den 21 diffusen Strumen sind 6 parenchymatöse und 15 kolloide Formen, wobei freilich die Grenze oft nicht ganz leicht zu ziehen ist. Zu den parenchymatösen Strumen haben wir diejenigen Schilddrüsen gestellt, die neben einer deutlichen Vermehrung des Volumens und Gewichts einen vorwiegend kleinfollikulären Bau zeigen. Die Follikel, die einen Durchmesser von 50—100 μ, selten noch größere Dimensionen besitzen, setzen regelmäßige, nicht völlig von Bindegewebe umschlossene Läppchen zusammen und bestehen aus einem kubischen oder abgeplatteten Epithel, dessen Kerne manchmal abnorm groß und hell sind. Das Kolloid hat ein verschiedenes Aussehen, es kann dünnflüssig, eosinophil, aber auch dickflüssig, eosinophil oder basophil sein. Jedenfalls aber ist seine relative Menge gegenüber der normalen Schilddrüse erheblich vermindert.

Von den 6 parenchymatösen Strumen gehören 2 dem Kindesalter, 2 dem mittleren Alter und 2 dem höheren Alter an. Die beiden ersteren haben im Kaulquappenversuch nur eine schwache Wirkung entfaltet, die 4 anderen hingegen haben typisch und stark gewirkt. Interessant ist namentlich die starke Wirkung bei der Struma eines 73jährigen Mannes, in der sich histologisch nur stark eingedicktes, basophiles Kolloid fand. Da wir nun nach unseren früheren Untersuchungen annehmen dürfen, daß die wirksamen Substanzen der Schilddrüse hauptsächlich im Kolloid deponiert sind, so zeigt dieser Fall, daß auch das eingedickte basophile Kolloid noch solche Substanzen in wesentlichen Mengen enthält und somit nicht bloß ein bedeutungsloses Abfallprodukt der Schilddrüsensekretion ist. Immerhin wird dieses Kolloid, da es wahrscheinlich nur schwer resorbiert werden kann, dem Organismus nicht viel nützen, aber andererseits bedarf der alternde Organismus auch nur sehr geringer Sekretmengen, so daß das früher aufgestapelte Kolloid allmählich der Eindickung verfällt.

Die diffusen Kolloidstrumen, die schon makroskopisch durch die starke Transparenz ihrer vergrößerten Läppchen auffallen, sind mikroskopisch vorwiegend großfollikulär. Neben Follikeln von 100—200 μ Durchmesser finden sich viele größere mit einem Durchmesser von 200—500 μ, ja es können einzelne Bläschen noch weit darüber gehen. Ihr kubisches oder abgeplattetes Epithel umschließt sehr große Mengen Kolloid, das vorwiegend eosinophil, bald dünn-, bald dickflüssig ist und nur selten basophile Schollen enthält. In 5 Fällen ist eine stärkere Epithelproliferation in Form der Sandersonschen Polster vorhanden. An der Stelle dieser Polster ist das Epithel hochzylindrisch, während darunter eine lebhafte Neubildung von kleinen Bläschen durch Abschnürung vom Epithel des Mutterbläschens stattfindet.

Von den diffusen Kolloidstrumen gehört die große Mehrzahl der mittleren Altersstufe zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr an, nur 2 betreffen Kinder von 6 und 15 Jahren und 2 Personen zwischen dem 50. und 60. Jahre. Die Wirkung war fast ausnahmslos typisch und in der Mehrzahl (8) sogar stark, nur in einem Fall war sie nur mäßig. Ein Unterschied nach den verschiedenen Altersklassen ist nur insofern zu konstatieren, als die beiden Strumen, die von über 50jährigen Personen stammen, nicht ganz so stark gewirkt haben, wie die meisten übrigen. Doch mag dies bei der kleinen Zahl der Fälle rein zufällig sein. Auf den Grad der Epithelproliferation scheint nicht viel anzukommen, da auch viele der mehr stationären Strumen eine starke Wirkung ausgeübt haben. Auch dies ist ein Fingerzeig, daß die wirksamen Substanzen hauptsächlich im Kolloid zu suchen sind. Interessant ist, daß eine starke Wirkung auch bei den beiden kindlichen Kolloidstrumen zu konstatieren war.

Bei zwei diffusen Kolloidstrumen waren klinisch gewisse Zeichen eines Morbus Basedowii vorhanden, doch handelte es sich sowohl nach dem klinischen wie nach dem histologischen Bild um sogenannte sekundäre Basedowfälle, wofür auch das Alter der betreffenden Patienten (38 und 50 Jahre) spricht. Bei dem einen Fall war die Wirkung stark, bei dem anderen zwar typisch, aber nicht besonders stark, jedenfalls blieb sie hinter der Wirkung der früher von uns untersuchten genuinen Basedowstruma zurück, war aber weit stärker als bei dem Basedowfall unserer jetzigen Serie (siehe unten).

IV. Struma nodosa.

Versuch 1.

32jährige Frau (1922, S. 147). Graviditätseklampsie. Struma nodosa. Knoten von 6 : 4 : 3,5 cm mit gelblichweißer, wenig transparenter

Schnittfläche, nur an einer Stelle mehr gallertiges Gewebe. Mikroskopisch fast ausschließlich kleine leere Bläschen und Schläuche mit kubischem und zylindrischem Epithel. Nur an ganz wenigen Stellen kleine Bläschen mit ziemlich dickem, eosinophilem Kolloid. Struma nodosa parenchymatosa (kleinfollikuläres und tubuläres Adenom).

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28., 30. VI., 2. VII. 6. VII.: nur 1 Tier hat metamorphosiert. Bei den übrigen Tieren sind keine deutlichen Metamorphosesymptome vorhanden. 9. VII.: Durchbruch der Vorderbeinchen, große Hinterbeinchen, langer Schwanz. Alle Tiere tot. Ergebnis: keine Schilddrüsenwirkung.

Versuch 2.

Gleicher Fall wie der vorige. Knoten von 4 cm Durchmesser, stark transparent, nur mit wenigen gelblichen trüben Flecken und einigen Blutungen. Mikroskopisch meist kleine Bläschen, hier und da auch Schläuche mit kubischem Epithel, fast ausnahmslos ohne Kolloid. Struma stark ödematös, stellenweise viel hämatogenes Kautschukhyalin und kavernöse Blutgefäße. Struma nodosa parenchymatosa (kleinfollikuläres und tubuläres Adenom).

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28., 30. VI., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10. VII. Beobachtet bis zum 13. VII. Keine Veränderungen. Ergebnis: keine Schilddrüsenwirkung.

Versuch 3.

30jährige Frau (1922, S. 110). Schußverletzung des Schädels und Gehirns. Struma nodosa parenchymatosa. Knoten von 2,5 cm Durchmesser mit grauer, wenig transparenter Schnittfläche. Mikroskopisch sehr schmale, meist nur aus zwei Zellreihen bestehende, solide Zellstränge, hier und da mit feinem Lumen. An manchen Stellen ganz feine Bläschen. Kolloid sehr spärlich. Im Zentrum viel hyalines Bindegewebe. Struma nodosa parenchymatosa (trabekuläres und kleinfollikuläres Adenom).

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28., 30. VI., 2. VII. 2. VII.: Körperzuspitzung, Schwanz unverkürzt. 5. VII.: 1 Tier hat metamorphosiert und ist tot. 6. VII.: bei 4 Tierchen sind Vorderbeinchen durchgebrochen, die Hinterbeinchen sind länger geworden, langer Schwanz. 10. VII.: alle Tiere haben metamorphosiert, aber in durchaus normaler Weise (d. h. langsam, mit Vorderbeinchen bei ziemlich langem Schwanz). 13. VII.: 2 metamorphosierte Tiere leben noch, sie haben keinen Schwanz. Ergebnis: keine typische Schilddrüsenwirkung. Doch scheint es, daß der normale Verlauf der Metamorphose beschleunigt wurde.

Versuch 4.

21jähriger Mann (1920, Journ.-Nr. 1835). Operierte Struma nodosa. Knoten von 2,5 cm Durchmesser, graurot, stellenweise stark transparent, mit kleinen Blutungen. Mikroskopisch solide Zellstränge, Schläuche und Ketten von kleinen Bläschen. Epithel kubisch. Kolloid nur in einzelnen

großen Bläschen im Zentrum des Knotens. Im Zentrum viel hyalines oder ödematöses Bindegewebe. Struma nodosa parenchymatosa (trabekuläres, tubuläres und kleinfollikuläres Adenom).

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28., 30. VI., 1., 4., 7., 8., 9., 10., 11., 12. VII. Am 16. VII. beginnt die Metamorphose bei 2 Tieren, aber in ganz normaler Weise (Vorderbeinchen schon da, Schwanz noch lang). Die übrigen Tiere haben noch einen typischen larvalen Charakter. Beobachtet bis zum 24. VI. Bei 2 Tieren noch keine Metamorphose. Ergebnis: keine Schilddrüsenwirkung.

Versuch 5.

27jähriger Mann (1921, Journ.-Nr. 2036). Operierte Struma nodosa. Knoten von 5 cm Durchmesser, mit grauroter Schnittfläche. Mikroskopisch kleine, selten mittelgroße, meist leere Bläschen, hier und da eosinophiles Kolloid. Epithel kubisch, selten abgeplattet. Bindegewebe zum Teil sehr reichlich, hyalin oder ödematös. Struma nodosa parenchymatosa (kleinfollikuläres Adenom).

22. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28., 30. VI., 2., 3., 4., 5., 6., 8., 10. VII. Am 11. VII. metamorphosieren nur 2 Tiere, sie haben keinen Schwanz. Bei 3 Tieren sind Vorderbeinchen vorhanden, die Hinterbeinchen sind länger geworden, der Schwanz ist noch lang. Ergebnis: keine Schilddrüsenwirkung.

Versuch 6.

59jährige Frau (1921, Journ.-Nr. 1904). Operierte Struma, Schmerzen und Abmagerung. Knoten von 3 cm Durchmesser, gut abgekapselt, weich, Schnittfläche gelbbräunlich, gallertig, mit Kalkherden. Mikroskopisch dichtstehende kleine, seltener mittelgroße Bläschen mit großen kubischen Epithelien und meist basophilem spärlichem Kolloid. Im Zentrum schmale, solide Zellstränge. Stroma ödematös oder hyalin, zum Teil verkalkt. Struma nodosa parenchymatosa (kleinfollikuläres Adenom).

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28., 30. VI., 2. VII. 2. VII.: der Schwanz ist noch lang, keine Vorderbeinchen, die Hinterbeinchen sind sehr klein. 5. VII.: die Tiere sind tot. Ergebnis: keine typische Schilddrüsenwirkung.

Versuch 7.

46jährige Frau (1922, S. 275). Operierte Struma intrathoracica. Knoten von 4 cm Durchmesser, transparent, gelbbraun. Zentrum hyalinfibrös. Mikroskopisch große unregelmäßig geformte, mittelgroße und kleine rundliche Bläschen mit kubischem oder abgeplattetem Epithel. Kolloid reichlich, meist eosinophil, selten leicht basophil. Im Zentrum viel hyalines Bindegewebe mit Verkalkungen. In der Kapsel Lymphocyteninfiltrate. Struma nodosa colloides.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28. 30. VI., 2. VII. 3. VII.: 2 metamorphosierte Tiere sind tot, sie haben einen noch langen Schwanz. Bei 3 Tieren beginnt die Zuspitzung der hinteren Körperhälfte.

5. VII.: bei allen Tieren sind Vorderbeinchen da, die Hinterbeinchen sind lang, Schwanz lang. Die Tiere sterben ab. Ergebnis: keine typische Schilddrüsenwirkung.

Versuch 8.

56jährige Frau (1922, Journ.-Nr. 1107). Operierte Struma nodosa, stark gewachsen. Struma nodosa mit stark transparenten, zum Teil verkalkten Knoten, Durchmesser bis zu 5 cm. Mikroskopisch große Bläschen mit plattem oder kubischem Epithel und vielen polsterförmigen Epithelwucherungen, in letzteren viele kleine Bläschen. Sehr viel eosinophiles Kolloid, in den kleinen Bläschen selten basophiles Kolloid. Struma nodosa colloides mit Epithelproliferation.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28., 29., 30. VI. 28. VI.: beginnende Zuspitzung des Körpers. 30. VI.: Abmagerung und Schwanzreduktion. 1. VII.: die Hinterbeinchen sind lang, keine Vorderbeinchen, kurzer Schwanz. Ergebnis: starke Wirkung.

Versuch 9.

32jährige Frau (1920, Journ.-Nr. 1891). Operierte Struma nodosa. Knoten von 2,5 : 2,0 : 1,5 cm, glasig transparent. Mikroskopisch teils kleine, teils große Bläschen mit kubischem oder abgeplattetem Epithel. Kolloid dünnflüssig, eosinophil. Struma nodosa colloides.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28., 30. VI. 30. VI.: Abmagerung und Zuspitzung, Hornkiefer abgeworfen, keine Schwanzreduktion. 2. VII.: sehr starke Dyspnoe. Bei einem Tier ist der Schwanz stark reduziert, keine Vorderbeinchen. 3. VII.: 1 Tier tot, bei 3 Tieren beginnt die Schwanzresorption. 4. VII.: die Hinterbeinchen sind gewachsen, der Schwanz ist nur etwa die Hälfte kürzer geworden, die Vorderbeinchen sind durchgebrochen. Die Tiere sterben ab. Ergebnis: typische Wirkung.

Versuch 10.

42jährige Frau (1922, Journ.-Nr. 743). Operierte Struma. Knoten von 4,5 : 3,5 : 3 cm, stark transparent, gelbbraun, mit Septen von hyalinem Bindegewebe. Mikroskopisch große, mittelgroße und kleine Bläschen mit kubischem Epithel. In den großen Bläschen polsterförmige Epithelwucherungen. Viel eosinophiles Kolloid. In der Kapsel Lymphocyteninfiltrate. Struma nodosa colloides.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28., 30. VI., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10. VII. 13. VII.: 2 Tiere haben metamorphosiert, sie haben keinen Schwanz. Bei 4 Tieren ist der Schwanz noch lang, keine Abmagerung, die Hinterbeinchen sind groß. Ergebnis: keine Schilddrüsenwirkung.

Versuch 11.

Frau S. (1920, Journ.-Nr. 1759). Operierte, schnell gewachsene Struma. Multiple Knoten von 1—2 cm Durchmesser, weich, stark transparent. Mikroskopisch meist große Bläschen mit kubischem oder abgeplattetem Epithel und viel eosinophilem Kolloid. Hier und da polsterförmige Epithelwucherungen mit Zylinderepithel. Struma nodosa colloides mit Epithelproliferation.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28., 30. VI., 2., 3., 4. VII. Am 5. VII. metamorphosieren 2 Tiere, sie haben Vorderbeinchen, die Hinterbeinchen sind lang, der Schwanz dagegen kurz. 4 Tiere haben noch einen langen Schwanz. 6. VII.: normales Fortschreiten der Metamorphose. 8. VII.: Metamorphose zu Ende, die Tiere leben noch. Ergebnis: keine Schilddrüsenwirkung.

Versuch 12.

21jährige Frau (1920, Journ.-Nr. 1821). Operierte Struma. Knoten von 9 : 8 : 4 cm. Schnittfläche stark transparent. Mikroskopisch meistens sehr große Bläschen, zum Teil mit eingerissenen Septen. Epithel abgeplattet. Daneben kleine Bläschen mit kubischem Epithel, Schläuche und Stränge, Kolloid reichlich, eosinophil und dünnflüssig. Hier und da polsterförmige Epithelwucherungen. Struma nodosa colloides mit Epithelproliferation.

7. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 7., 9., 11. VI. 13. VI.: Dyspnoe, ganz kurzer Schwanz, die Tiere haben eine viel hellere Farbe bekommen. 15. VII.: die Hinterbeinchen sind gewachsen. Metamorphose zu Ende. Ergebnis: typische Wirkung.

Bei den nodösen Strumen wurden immer nur einzelne Knoten verwendet, von denen das umgebende Schilddrüsengewebe möglichst sauber abpräpariert war. Nach ihrem histologischen Charakter können wir sie wie die diffusen Strumen in parenchymatöse und kolloide Formen einteilen. Die 6 parenchymatösen Strumen, die wir untersuchten, setzten sich vorwiegend aus kleinen Bläschen zusammen, doch waren in einigen Fällen daneben auch noch solide Zellstränge und Schläuche vorhanden, so daß wir die Knoten als kleinfollikuläre, trabekuläre und tubuläre Adenome bezeichnen können. Dabei ist sehr oft die Differenzierung der Bläschen aus soliden Epithelsträngen noch deutlich erkennbar, da die Bläschen nicht selten in längeren Ketten angeordnet sind. Kolloid ist in diesen Adenomknoten nur in sehr geringer Menge vorhanden, es ist bald eosinophil, bald basophil.

Die Wirkung auf die Kaulquappen fehlte in 4 Fällen ganz, in 2 war sie schwach. Dieses Resultat spricht dafür, daß hier keine oder nur sehr spärliche, biologisch wirksame Substanzen aufgestapelt werden, was mit der Kolloidarmut in diesen Strumen übereinstimmt.

6 weitere Knotenstrumen waren kolloid, d. h. großfollikulär und reich an aufgespeichertem Sekret. Letzteres war meistens eosinophil, selten zum Teil auch basophil. In mehreren Knoten waren auch kleine neugebildete Bläschen vorhanden und hier und da fanden sich typische Sandersonsche Polster als Zeichen einer lebhaften

Epithelwucherung, ganz ähnlich wie in manchen diffusen Kolloidstrumen.

Von diesen Knoten waren 3 gar nicht wirksam, 2 wirkten typisch und einer stark. Das negative Resultat bei den 3 ersten Knoten mag bei der großen Kolloidmenge überraschen, es zeigt uns aber nur, daß nicht die Menge, sondern vor allem die chemische Zusammensetzung des Kolloids ausschlaggebend ist, und zwar können wir es dem Kolloid nicht ansehen, ob es biologisch wirksam ist oder nicht.

Erwähnt sei noch, daß alle Knotenstrumen von Erwachsenen zwischen 20 und 60 Jahren stammten und daß es sich meist um Knoten handelte, die operativ entfernt worden waren.

V. Maligne Strumen.

Versuch 1.

33jähriger Mann (Journ.-Nr. 1785, 1920). Operierte wuchernde Struma. Knoten von 10 : 8 : 4,5 cm von derber Konsistenz, mit grauroter Schnittfläche. Mikroskopisch breite solide, netzförmig verbundene Zellstränge mit länglichen oder polyedrischen Zellen, Kerne bläschenförmig, hier und da Mitosen. Protoplasma hell, zum Teil glykogenhaltig. Struma aus sinusoiden Kapillaren bestehend. Selten kleine runde Lumina mit etwas eosinophilem Kolloid in den Strängen. Einige breitere bindegewebige Septen. Wuchernde Struma Langhans.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28., 29., 30. VI., 2., 5., 6., 7., 10., 11., 12., 13. VII. Am 8. VII. hat nur 1 Tier metamorphosiert, es hat einen langen Schwanz und Vorderbeinchen. Bei den übrigen Tieren war bis zum 14. VII. keine Veränderung zu sehen, die Tiere sind groß und haben keine Hinterbeinchen. Ergebnis: keine Wirkung.

Versuch 2.

56jähriger Mann (Journ.-Nr. 1164, 1922). Struma maligna mit mehreren runden, grauweißlichen Knoten von 1—6,5 cm Durchmesser. In dem größten Knoten ein fibröses Zentrum, Schnittfläche radiär gebaut, wenig transparent. Übrige Knoten bräunlich, stark transparent. Mikroskopisch besteht der große Knoten aus breiten, radiär gestellten Strängen und Feldern mit polyedrischen Zellen, getrennt durch feine gefäßhaltige Septen. Keine Follikelbildung, kein Kolloid, hier und da Mitosen. Hier und da auch breitere bindegewebige Septen. Wuchernde Struma Langhans mit Übergang in Karzinom.

9. VII. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 9., 11., 12., 13., 16., 18., 19., 20., 21., 22., 23. VII.

26. VII. Nur bei einem Tier ist die Metamorphose im Gange, es hat ein Vorderbeinchen und einen langen Schwanz. Bei 4 Tieren sind noch keine Veränderungen da. Ergebnis: keine Schilddrüsenwirkung.

Versuch 3.

57jährige Frau (S. 208, 1921). Metastasierendes Schilddrüsenadenom. Grauroter Knoten von 3 : 1,5 : 1,5 cm, wenig transparent. Mikroskopisch kleine und mittelgroße Bläschen und zahlreiche radiär gestellte Schläuche mit kubischem Epithel. Protoplasma dunkel. Nur in wenigen Bläschen dünnflüssiges eosinophiles Kolloid, hier und da desquamierte Epithelien. Im Zentrum des Knotens reichliches hyalines Bindegewebe mit Verkalkungen. Struma nodosa parenchymatosa (kleinfollikuläres und tubuläres Adenom).

9. VII. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 9., 10., 12., 13., 16., 18., 19., 21., 23. VII. Bis 26. VII. keine Veränderungen an den Tieren. Ergebnis: keine Wirkung.

Versuch 4.

Gleicher Fall wie der vorige. Solitäre Metastase eines Schilddrüsenadenoms in der Wirbelsäule. Mikroskopisch kleine solide Zellhaufen, kleine Bläschen mit kubischem Epithel, wenige etwas größere Bläschen mit eosinophilem Kolloid. Kleinfollikuläres Adenom, Metastase in der Lendenwirbelsäule.

9. VII. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 9., 10., 12., 13., 16., 18., 19. VII. 22. VII.: bei einem Tier kommt ein Vorderbeinchen zum Vorschein, der Schwanz ist noch fast unverkürzt. 26. VII.: bei 2 Tieren Vorderbeinchen und langer Schwanz, bei 4 Tieren noch keine Veränderungen. Ergebnis: keine Schilddrüsenwirkung.

In dieser kleinen Gruppe finden wir 2 maligne Neubildungen vom Typus der Langhansschen wuchernden Struma, wobei die eine Übergänge zum gewöhnlichen Karzinom aufweist. In dem einen Fall sind hier und da, wenn auch selten, innerhalb der Epithelmassen kleine runde, kolloidhaltige Lumina zur Ausbildung gelangt, während diese im anderen Fall völlig fehlen. Das Resultat des Kaulquappenversuchs ist absolut negativ, was darauf schließen läßt, daß bei der starken Wucherung des Epithels eine nennenswerte Ansammlung von Sekret nicht mehr stattfindet. Interessant ist der 3. Fall, ein metastasierendes, kleinfollikuläres Adenom, von welchem sowohl der primäre Tumor als die solitäre, in der Wirbelsäule gelegene Metastase untersucht werden konnten. Trotzdem hier der histologische Bau sich viel mehr der normalen Schilddrüse nähert als bei der wuchernden Struma, und trotz der Anwesenheit von Kolloid war auch hier die Drüsensubstanz durchaus unwirksam. Erinnern wir uns aber daran, daß auch durchaus gutartige kleinfollikuläre Kropfknoten relativ oft eine Wirkung vermissen lassen, so wird uns das Resultat nicht überraschen.

Es müssen selbstverständlich noch weitere Erfahrungen gesammelt werden, bevor wir definitiv uns dahin äußern können, daß die

malignen epithelialen Strumen in der Regel keine biologisch wirksamen Substanzen speichern. Daß es in dieser Richtung auch Ausnahmen gibt, das zeigen die Fälle von v. Eiselsberg und von Meyer-Hürlimann und Oswald, die wir schon in unserer früheren Arbeit zitiert haben.

VI. Basedowstruma.

24jährige Frau (S. 144, 1922). Morbus Basedowii. Tod nach Diphtherie unter den Erscheinungen einer Herzinsuffizienz. Schilddrüse sehr stark vergrößert, 138 g. Rechter Lappen $9 : 4^1/_2 : 4$ cm, linker Lappen $8^1/_2 : 3 : 3$ cm. Auf der Schnittfläche stark vergrößerte, graugelbliche Läppchen von 1—3 mm Durchmesser, sehr wenig transparent. Mikroskopisch einige stark vergrößerte Läppchen. Kleine rundliche und ovale Bläschen, ferner größere, sehr polymorphe Bläschen und Schläuche mit hochzylindrischem Epithel. Starke Epitheldesquamation. In allen Lumina feinkörniges Kolloid, nur sehr selten dickflüssiges eosinophiles Kolloid in Form von kleinen Schollen. Vereinzelte kleine Lymphocytenhaufen. Einzelne kleine Knoten von 3—7 mm Durchmesser zeigen dasselbe histologische Bild. Struma diffusa parenchymatosa basedowiana.

24. VI. 1922. 6 Tiere. Fütterungstage: 24., 26., 28. VI., 3., 4., 5., 6. VII.

Nur 1 Tier hat ein Vorderbeinchen, der Schwanz ist lang, bei den übrigen Tieren sind keine Veränderungen vorhanden. 8. VII.: die Veränderungen sind nicht sehr stark. 1 Tier hat metamorphosiert. Bei 3 Tieren sind Vorderbeinchen durchgebrochen, die Schwanzreduktion beginnt eben. 11. VII.: noch 2 Tiere haben metamorphosiert und leben. Bei 2 anderen Tieren sieht man eine Zuspitzung in der Schwanzgegend. 13. VII.: 1 Tier hat noch einen langen Schwanz. Insgesamt haben bis heute 5 Tiere metamorphosiert, davon leben 4 Tiere. 16. VII.: die Tiere leben. 24. VII.: die Tiere sind tot. Ergebnis: keine Schilddrüsenwirkung.

Es handelt sich hier um einen typischen Fall von genuinem Morbus Basedowii, eine junge Frau, die 4 Monate vor ihrem Tode im Anschluß an ein psychisches Trauma erkrankte und nachher alle Symptome des Morbus Basedowii darbot, während vorher keine Struma, nur eine leichte Nervosität vorhanden war. Der Tod erfolgte durch eine heftige Diphtherie beider Tonsillen. Histologisch war die Schilddrüse ganz typisch im Sinne der Struma Basedowiana verändert, ihr Kolloidgehalt war sehr gering und das Sekret größtenteils dünnflüssig, dazu war die Polymorphie der Bläschen, deren Epithel eine hochzylindrische Gestalt hatte, sehr ausgesprochen. Eigentümlicherweise erwies sich nun diese Struma im Kaulquappenversuch als sehr wenig wirksam, indem die Metamorphose nur ganz wenig beschleunigt wurde. Dieses Resultat überraschte uns um so mehr, als in einem früheren Versuch eine ebenfalls typische Basedow-

struma sehr stark gewirkt hatte. Im histologischen Bau fanden sich keine hochgradigen Verschiedenheiten, wenn auch der Gehalt an dünn- und dickflüssigem, eosinophilem Kolloid in der früher untersuchten Struma etwas größer war. Demnach bleibt nichts anderes übrig, als eine chemische Verschiedenheit anzunehmen, die wahrscheinlich im Jodgehalt zu suchen ist. Denn während die früher untersuchte Basedowstruma einen deutlichen, wenn auch nicht sehr hohen Jodgehalt von 0,11 mg auf 1 g getrocknete Drüse aufwies, sind in dem neuen Fall nur geringste Spuren Jod in der Struma aufzufinden. 0,532 g getrockneter Schilddrüsensubstanz ergaben bei der Analyse nach Baumann nur eine ganz blasse Rosafärbung der Chloroformschicht. Worauf diese starke Differenz im Jodgehalt beruht, können wir nicht sagen. Man könnte vermuten, daß die zum Tode führende Diphtherie eine Jodverarmung der Schilddrüse herbeigeführt habe, jedoch ist dies nach Thomas und Delhougne, welche bei Diphtherie meistens »gehörige Mengen« Jod in der Schilddrüse fanden, nicht sehr wahrscheinlich. Es ist eher anzunehmen, daß diese Struma im Verlauf der Basedowschen Krankheit selbst die Fähigkeit der Jodspeicherung eingebüßt hat.

Die Metamorphose der Froschlarven stellt einen Komplex von Einzelvorgängen dar, die normalerweise in einer bestimmten Reihe aufeinander folgen. Die durch Schilddrüsenfütterung ausgelöste Metamorphose führt zwar zum gleichen Endresultat, d. h. zur Umbildung der Larve in das kleine Fröschchen, doch ist der Verlauf des Prozesses ein wesentlich anderer. Der ganze Ab- und Aufbau der Organe verläuft hier viel schneller, oft sogar in einem sehr raschen Tempo. Die Folge davon ist, daß manche Organe sehr weitgehend resorbiert, andere dagegen nur mangelhaft ausgebildet werden. So sieht man z. B. nach der Verfütterung von wirksamen Schilddrüsentabletten eine sehr starke Schwanzreduktion, die Vorderbeinchen dagegen kommen entweder gar nicht zum Durchbruch oder nur als ganz zarte Stummel.

Verfolgt man genau den Verlauf der Metamorphose nach Darreichung von verschiedenen Strumaarten, so findet man leicht weitere Abweichungen sowohl vom Typus der normalen Metamorphose als auch von der Metamorphose, welche durch vollwertige Schilddrüsensubstanz verursacht wird. Ein sehr charakteristisches Merkmal der Wirkung normaler Thyreoidea ist die starke Abmagerung der Tiere. Da die Körpersubstanz der Larven bis zu 90 % und mehr aus Wasser besteht, so ist die Abmagerung zu einem großen Teile auf Wasser-

verlust zurückzuführen. Die Entwässerung des Organismus durch Schilddrüsenstoffe ist eine festgestellte Tatsache, sie führt zur Verstärkung der Diurese, die zu den konstanten Symptomen der Schilddrüsenwirkung gehört. Von dieser Eigenschaft der Thyreoideasubstanzen hat bekanntlich H. Eppinger bei der Behandlung vieler Ödeme therapeutischen Gebrauch gemacht.

Verfolgen wir nun die Wirkung der hier geprüften Strumen, so finden wir nicht selten ein Fehlen der Abmagerung. Die Metamorphose wird zwar beschleunigt, die Tiere sehen aber viel dicker aus, als die mit voll wirksamer Schilddrüsensubstanz behandelten Larven. Ein wichtiges Symptom fehlt, die anderen Symptome sind dagegen vorhanden. Auch in Bezug auf die Schwanzreduktion bestanden gewisse Unterschiede zwischen den normalen Schilddrüsen und den Strumen.

Ferner waren, zwar nicht durchweg, aber in vielen Fällen, bei den mit Kolloidstrumen behandelten Larven die Hinterbeinchen besser ausgebildet, als bei den mit diffusen parenchymatösen Strumen gefütterten Kaulquappen.

Erwähnenswert ist auch das häufige Fehlen der Umbildungen am Mund bei sehr ausgesprochenen anderen Metamorphosesymptomen (vgl. Nr. 9 und 11 der diffusen Strumen).

Aus diesen und anderen weniger auffallenden und weniger leicht kontrollierbaren Abweichungen ergibt sich, daß zwischen der Wirkungsart der einzelnen Schilddrüsen erhebliche und zwar nicht bloß quantitative Unterschiede bestehen. Diese Unterschiede sind wahrscheinlich durch den verschiedenen chemischen Aufbau der Drüsen bedingt, den wir bis jetzt mit rein chemischen Hilfsmitteln nicht nachweisen können, der aber im biologischen Versuch deutlich zum Ausdruck kommt. Interessant ist ferner die Tatsache, daß die Abweichungen nur einzelne Phasen der Metamorphose betreffen.

Es folgt aus alledem, daß wir die Schilddrüsen nicht einfach in wirksame und unwirksame einteilen können, sondern daß die »Wirksamkeit« jedesmal genau analysiert werden muß. Vielleicht wird man bei weiterer Verfolgung der Einzelsymptome von verschiedenen Typen der Schilddrüsenwirkung sprechen dürfen, welche darauf hindeuten, daß in den verschiedenen Kropfarten auch qualitativ verschiedene Sekrete vorhanden sind, oder daß die Mischung der einzelnen Sekretkomponenten von der Norm abweicht.

Vergleichen wir unsere jetzigen Resultate mit denjenigen unserer früheren Serie, so begegnen uns im großen und ganzen in beiden

Versuchsreihen gleichsinnige Ausschläge. Vor allem finden wir bestätigt, daß die kongenitalen Strumen in der großen Mehrzahl der Fälle nicht imstande sind, ein wirksames Sekret aufzustapeln. Der negative Ausfall steht im Einklang mit der Kolloidarmut oder dem Kolloidmangel und mit dem Fehlen des Jods in diesen Drüsen. Wir haben zwar in unserer zweiten Serie den Jodgehalt nicht bestimmt, doch wissen wir aus der großen Zahl unserer früheren Analysen und aus denjenigen Baumanns und Rietmanns, daß tatsächlich in Kropfgegenden die Schilddrüse des Neugeborenen fast regelmäßig jodfrei ist.

Bei den diffusen parenchymatösen Strumen finden wir im Kindesalter nur eine schwache Wirkung, doch sind leider gerade aus dieser Altersstufe die Fälle noch zu wenig zahlreich, als daß wir irgendeine allgemeine Regel aufstellen könnten. Immerhin sei daran erinnert, daß die beginnenden und voll ausgebildeten Kröpfe des Kindesalters nicht bloß relativ kolloidarm, sondern auch meistens jodarm oder jodfrei sind (Baumann, Rietmann, Homma). Bei den diffusen parenchymatösen Strumen des erwachsenen Alters hingegen ist die Wirkung auf die Kaulquappen meistens typisch, nur in unserer früheren Reihe findet sich ein Versager. Demnach scheint nach Abschluß des Wachstums doch eine Bildung von aktivem Sekret auch in vorwiegend kleinfollikulären Strumen zustande zu kommen.

Ziemlich einheitlich ist die Wirkung bei den diffusen Kolloidstrumen, die in der großen Mehrzahl der Fälle eine typische und starke Wirkung entfalten und nur ausnahmsweise mäßig stark oder schwach wirken. Sie können demnach beinahe der normalen Schilddrüse an die Seite gestellt werden, mit deren histologischem Bild sie am meisten übereinstimmen. Ein deutlicher Unterschied zwischen der stationären und der proliferierenden Form der Kolloidstruma ist nicht vorhanden. Basedowifizierte diffuse Kolloidstrumen brauchen keine besonders starke Wirkung zu entfalten, wie einer unserer Fälle (Nr. 20) zeigt.

Die Gruppe der nodösen Strumen weist viel mehr negative Fälle auf als die der diffusen Strumen. Unter den parenchymatösen (trabekulären, tubulären oder kleinfollikulären) Knoten sind diesmal gar keine stark wirkenden, die meisten sind völlig unwirksam. Es ist dies weiter nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, wie wenig differenziert das Epithel dieser Knoten oft ist. Aber auch die kolloiden, großfollikulären Knoten lassen häufig eine Wirkung vermissen, nur einmal war sie stark. Es

übertreffen also die Kolloidknoten die parenchymatösen Knoten an biologischer Wertigkeit, sie stehen aber gegenüber den diffusen kolloiden und sogar den diffusen parenchymatösen Strumen weit zurück.

Von Interesse ist noch ein Fall (S. 110, 1922), bei welchem wir sowohl das diffus hyperplastische Schilddrüsengewebe als auch einen parenchymatös gebauten Knoten untersucht haben. Ersteres wirkte stark, letzterer hingegen nur schwach, indem die normale Metamorphose etwas beschleunigt wurde. Es ist dies wieder ein Beweis für die selbständige Natur der Knoten, die sich ja auch darin äußert, daß die Knoten oft in ihrem Jodgehalt ganz erheblich vom umgebenden Schilddrüsengewebe abweichen (Marine, A. Kocher, Homma).

Ganz negativ ist das Resultat bei den malignen Strumen, die wir untersucht haben. Auch das metastasierende Adenom, das in seiner Struktur mit einer kleinfollikulären Knotenstruma übereinstimmte, hat trotz seines Kolloidgehaltes nicht gewirkt.

Die einzige genuine Basedowstruma, die wir untersuchen konnten, wirkte merkwürdigerweise im Gegensatz zu unserem früheren Fall sehr schwach, war aber auch äußerst jodarm. Wir wissen aus den Untersuchungen A. Kochers, daß in manchen Basedowstrumen der Jodgehalt sehr gering ist und wenn sich trotzdem das klinische Bild eines schweren Basedow entwickelt, so kann dies daran liegen, daß das Sekret gleich nach seiner Bildung wieder in die Zirkulation abgeführt wird. Daneben kommt aber jedenfalls sehr viel auf die konstitutionelle Empfindlichkeit der Erfolgsorgane an.

Im allgemeinen können wir also feststellen, daß die diffusen Strumen biologisch hochwertige Substanzen enthalten und hierin, wenigstens beim erwachsenen Menschen, der normalen Schilddrüse oft gleich kommen oder nur wenig hinter ihr zurückstehen. Die knotigen Strumen hingegen sind gemäß ihrem Geschwulstcharakter wesentlich weniger wirksam als die diffusen Strumen. In beiden Gruppen sind die kolloidreichen Formen den mehr parenchymatösen etwas überlegen, doch ist der Unterschied namentlich bei den diffusen Strumen nicht groß und verwischt sich hier bei den Strumen des erwachsenen Alters ganz. Jedenfalls ergibt sich auch aus unserer jetzigen Versuchsreihe, daß ein strenger Parallelismus zwischen Kolloidgehalt und biologischer Wirksamkeit nicht besteht. Es sind also mikroskopisch nicht nachweisbare qualitative Verschiedenheiten im Kolloid anzunehmen oder es ist ein Teil der wirksamen

Substanz auch in den Epithelien abgelagert. Immerhin spricht das Gesamtresultat unserer Versuche dafür, daß hauptsächlich das Kolloid die biologisch wirksame Substanz enthält. Da nun das Jod die Bildung eines wirksamen Sekretes zum mindesten begünstigt, auch für den Fall, daß es nicht ein fest eingebauter Bestandteil des Sekretes sein sollte, so ist es auch verständlich, daß nach unseren früheren Untersuchungen (s. auch Abelin) sowie nach der Ansicht anderer Autoren (Romeis, Lenhart, Rogoff, Graham) der Jodgehalt der Drüsen die Wirkung auf die Kaulquappen fördert.

Nun gibt uns ja freilich die Kaulquappenmethode eine nur unvollständige Auskunft über die funktionelle Leistung der untersuchten Drüsen. Sie sagt uns nur, ob biologisch wirksame Substanzen im Moment der Untersuchung in der Drüse aufgestapelt sind oder nicht und gibt uns hierfür auch gewisse quantitative Anhaltspunkte, aber wir können aus ihr nicht ohne weiteres auf die Sekretion im lebenden Organismus schließen. Hier kommt es nicht bloß auf die in den Bläschen aufgespeicherte und eventuell noch in den Epithelien befindliche Sekretmenge an, sondern vor allem auch auf die Resorption des Kolloids und seinen Übergang in die Zirkulation. Außerdem müssen wir mit einer direkten Sekretion der Epithelien in die Lymph- oder Blutbahn rechnen, wie sie durch Bensley sehr wahrscheinlich gemacht worden ist.

Zur Kontrolle unserer Kaulquappenversuche sind deshalb die Untersuchungen sehr wichtig, welche von de Quervain und seinen Schülern Hara und Branovacky mittels des Asherschen Rattenversuches (Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel) nicht bloß mit Kropfsubstanz, sondern auch mit dem Blut von Kropfträgern angestellt worden sind. Die Prüfung erstreckte sich sowohl auf das Kropfvenen- wie auf das Armvenenblut und ergab, daß an beiden Orten im Blut der Kropfigen aktive Substanzen nachweisbar sind, welche die Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel erhöhen. Im Armvenenblut ist ihre Menge freilich geringer, so daß die Ausschläge schwächer sind als beim Kropfvenenblut. Letzteres wirkt wieder schwächer als die Kropfsubstanz selbst. Was nun die Wirksamkeit der einzelnen Kropfformen betrifft, so zeigte es sich, daß die diffusen kolloiden und parenchymatösen, sowie die nodösen kolloiden Kröpfe ungefähr dieselbe Menge aktiver Substanzen ins Blut abgeben, während bei den nodösen parenchymatösen Kröpfen die Wirksamkeit des Kropfvenen- und Armvenenblutes geringer ist. Bei Personen, welche Symptome des Kretinismus aufweisen, ist das Kropfvenenblut fast immer und das Armvenenblut stets wirkungslos und bei

Zwergkretinen gibt das Armvenenblut sogar einen negativen Ausschlag.

Wenn wir von den Kretinenkröpfen absehen, die in unserem Material nicht vertreten sind, so ergibt sich ein gewisser Parallelismus zwischen dem Kaulquappenversuch und dem Rattenversuch, und zwar nicht bloß für die Kropfsubstanz selbst (de Quervain), sondern es gehen in einem gewissen Sinne auch die Wirkungen des Kropfvenen- und Armvenenbluts unserem Kaulquappenversuch parallel. Denn wir erkennen in der Skala der Wirksamkeit bei den verschiedenen Kropfformen ungefähr dieselbe Reihenfolge, nur sind in unseren Versuchen die nodösen Kolloidstrumen etwas schwächer wirksam als die diffusen parenchymatösen Strumen, während im Material de Quervains diese beiden Formen ungefähr gleich stark wirken. Daraus dürfen wir den Schluß ziehen, daß bei den Kröpfen der Ausfall des Kaulquappenversuches einen gewissen Anhaltspunkt für die Funktion des betreffenden Kropfes gibt. Immerhin ist hier große Vorsicht geboten, denn unser letzter Fall von genuinem Basedow zeigt, daß trotz klinisch voll ausgeprägtem Krankheitsbild die Struma im Kaulquappenversuch sehr wenig wirken kann, während bei den Basedowfällen de Quervains sowohl die Kropfsubstanz als das Kropfvenen- und Armvenenblut im Rattenversuch sehr starke Ausschläge gaben.

Merkwürdig bleibt es immerhin, daß die normale Schilddrüse, welche im Kaulquappenversuch eine so starke und typische Wirkung zeigt, offenbar so geringe Mengen ihres Sekrets in die Zirkulation abgibt, daß im Rattenversuch bei schilddrüsengesunden Menschen das Armvenenblut unwirksam ist (de Quervain). Nicht bloß die diffuse Kolloidstruma, welche nach Hellwig zur Hyperthyreose neigt, sondern auch diffuse parenchymatöse und viele knotige Strumen sind hier der normalen Schilddrüse überlegen, sofern es sich um sonst normale, nicht kretinische Individuen handelt. Bei den strumösen Kretinen ist allerdings auch das Armvenenblut unwirksam. Diese Verhältnisse würden also dafür sprechen, daß die Sekretresorption bei vielen diffusen und knotigen Kröpfen lebhafter ist als bei der normalen Drüse. Wenn trotzdem bei der Berner Bevölkerung die Symptome der Hyperthyreose wesentlich seltener sind als diejenigen der Eu- und Hypothyreose, so muß das, wie de Quervain betont, darauf beruhen, daß die individuelle Empfindlichkeit für das Schilddrüsensekret gering ist oder die von dem Kropf abgegebene Sekretmenge selbst für das empfindliche Individuum unter dem Schwellenwert bleibt. Jedenfalls zeigen diese Erfahrungen, daß

die quantitativen Verhältnisse der Sekretion und Resorption aus dem histologischen Bild allein nicht abgeschätzt werden können und daß es jedenfalls verfrüht ist, die von uns unterschiedenen Kropfformen nach Breitner, Gold und Orator in eutrophisch-hyperrhoische, eutrophisch-hyporhoische und hypotrophisch-hyporhoische Formen einzuteilen. Zum mindesten gibt es jedenfalls auch unter den Kröpfen solche, bei welchen nach der anfänglichen Epithelwucherung ein Gleichgewichtszustand eingetreten ist, und bei welchen Sekretion und Resorption sich so die Wage halten, daß normale Sekretmengen an den Körper abgegeben werden. Nach dem Schema von Breitner, Gold und Orator müßte man solche Strumen eutrophisch-eurhoisch nennen, wir verzichten aber lieber darauf, noch eine weitere Bezeichnung in die sonst schon genug belastete Nomenklatur der Kröpfe einzuführen.

Zum Schluß möchten wir noch bemerken, daß die auf die Kaulquappen wirkende Schilddrüsensubstanz bisher im Blute nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte. Rogoff und Goldblatt verfütterten nämlich bei Fällen von Basedow, diffuser Kolloidstruma und Schilddrüsenadenom das getrocknete, aus den Schilddrüsenvenen und Armvenen gewonnene Blut an Kaulquappen, konnten aber niemals die charakteristische Schilddrüsenwirkung beobachten. Auch Romeis fand das getrocknete Blut und Blutserum von Basedowkranken unwirksam. Bei einem Hunde konnte Rogoff freilich nach Massage der kolloidreichen Schilddrüse und nach Reizung des Halssympathikus im Schilddrüsenvenenblut aktive Substanzen mittels der Kaulquappenmethode nachweisen, jedoch war bei 2 anderen Hunden mit mehr parenchymatös gebauten Schilddrüsen das Resultat negativ, so daß Rogoff selbst dem positiven Ergebnis keinen Wert beimißt.

Ferner hat Abelin gezeigt, daß bei weißen Ratten, welche eine Woche lang mit größeren Mengen wirksamer Schilddrüsenpräparate gefüttert wurden, weder im Blut noch in verschiedenen anderen Organen (Leber, Niere, Milz, Gehirn), noch im Harn Stoffe auftraten, welche die beschleunigte Metamorphose der Froschlarven hervorrufen. Im vollen Einklang damit stehen die Ergebnisse von Romeis, der Ratten intravenös Thyroxin einspritzte. Schon wenige Minuten später war das Blut im Kaulquappenversuch ganz unwirksam und ganz gleich verhielten sich Leber, Galle und Urin dieser Tiere. Romeis meint, daß im Blut ein Regulationsmechanismus walte, durch welchen das Thyroxin sehr rasch verändert und unwirksam gemacht werde. Die Sekretmengen der einzelnen Drüsen sollen auf diese Weise auf das für den harmonischen Ablauf der Funktionen günstige Optimum

abgestimmt werden. Jedenfalls geht aus diesen Versuchen hervor, daß es auch bei Anwendung sehr empfindlicher biologischer Methoden sehr schwer hält, die unter normalen Verhältnissen abgegebenen Mengen des Schilddrüsensekrets im strömenden Blute nachzuweisen. Gerade wegen des negativen Ausfalls des Kaulquappenversuchs halten wir es auch noch für verfrüht, den positiven Ausfall im Sauerstoffmangelversuch, wie er mit dem Schilddrüsen- und Armvenenblut von Kropfigen und Basedowkranken erzielt werden kann, ohne weiteres auf das Schilddrüsensekret selbst zurückzuführen, denn es wäre doch möglich, daß gewisse sekundär entstandene Stoffwechselprodukte die erhöhte Empfindlichkeit der Ratten gegen Sauerstoffmangel hervorbringen.

Literatur.

Abelin, Einfluß von Dijodtyramin und Tyramin auf die Entwicklung von Froschlarven. Biochem. Zeitschr. 1920, Bd. 102. — Derselbe, Über das Verhalten der wirksamen Schilddrüsenstoffe im tierischen Organismus. Ebenda 1923, Bd. 138; Klin. Wochenschr. 1924, S. 1764. — Baumann, Über das normale Vorkommen des Jods im Tierkörper. Der Jodgehalt der Schilddrüsen von Menschen und Tieren. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1896/97, Bd. 22. — Bensley, The normal mode of secretion in the thyroid gland. Am. journ. of anat. 1916, Bd. 19. — Branovacky, Der physiologische Wert der verschiedenen Kropfarten, unter gleichzeitiger Berücksichtigung des biologischen Experimentes und des Jodgehaltes. Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1924, Bd. 47. — Breitner, Studien zur Schilddrüsenfrage. Ebenda 1923, Bd. 36. — Mac Clendon, Proc. of the soc. f. exp. biol. and med. Bd. 21. Ref. Ber. über die ges. Phys. Bd. 25 und 28. — Goetsch, Hypersensitiveness test with especial reference to diffuse adenomatosis of the thyroid gland. Endocrinology 1920, Bd. 4. — Gold und Orator, Über Kropfform und -funktion. Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1923, Bd. 35. — Graham, A study of the physiological activity of adenomata of the thyroid gland, in relation to their jodine content, as evidenced by feeding experiments on tadpoles. Journ. of exp. med. 1916, Bd. 24. — Hara, Untersuchungen über die pathologische Physiologie des Kropfes mittels der Asherschen Methode der Empfindlichkeit der Ratte gegen Sauerstoffmangel. Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1923, Bd. 36. — Hellwig, Die diffuse Kolloidstruma. Ebenda 1920, Bd. 32. — Hogben, Lancelot und Crew, Studies on internal secretion. II. Endocrine activity in foetal and embryonic life. Brit. journ. of exp. Biol. Edinburg 1923, Bd. 1. Ref. Anat. Bericht 1924, Bd. 2, S. 403. — Homma, Kropfform und Jodwert. Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1923, Bd. 36. — Kocher, Kropf. In: Kraus und Brugsch, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Bd. 1. Berlin und Wien 1919. — Lenhart, The influence upon tadpoles of feeding desiccated thyroid gland in variable amounts and of variable jodine contents. Journ. of exp. med. 1915, Bd. 22. — Marine, Benign epithelial tumours of the thyroid gland. Journ. of exp. med. research 1913, Bd. 27. — Orator, Neue Gesichtspunkte in der Beurteilung der pharmakodynamischen Funktionsprüfung. Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1923, Bd. 36. — de Quervain, Zur pathologischen Physiologie der verschiedenen Kropfarten und ihrer Einwirkung

auf das biologische Verhalten des Blutes. Schweiz. med. Wochenschr. 1923, Nr. 1. — Rietmann, Untersuchungen über das Vorkommen von Jod in den menschlichen Organen unter besonderer Berücksichtigung der Schilddrüsen und Strumen. Diss. Zürich 1921. — Rogoff, The liberation of the internal secretion of the thyroid gland into the blood. Journ. of pharmacol. and exp. therapeutics 1918, Bd. 12. — Rogoff und Goldblatt, Attempt to detect thyroid secretion in blood obtained from the glands of individuals with exophthalmic goiter and other conditions involving the thyroid. Ebenda 1921, Bd. 17. Ref. Berichte über die ges. Physiol. 1923, Bd. 19, S. 536. — Romeis, Biologische Versuche über die Wirksamkeit verschiedener Thyreoideapräparate. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1916, 1918, Bd. 4, 5, 6. — Derselbe, Untersuchungen über die Wirkung des Thyroxins III. Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 141. — Starlinger, Physikalisch-chemische Untersuchungen zum Schilddrüsenproblem. Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1923, Bd. 36. — Thomas und Delhougne, Studien an Schilddrüsen von Kölner Kindern bezüglich des Jod- und Kolloidgehaltes. Virchows Arch. 1924, Bd. 248. — Wegelin und Abelin, Über die Wirksamkeit der menschlichen Schilddrüse im Froschlarvenversuch. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1921, Bd. 89.

XVIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag.

Über die pharmakologische Beeinflussung der Dynamik des Froschherzens.

(Ausgeführt mit Unterstützung der Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen.)

Von

Dr. Karl Junkmann.

(Mit 1 Abbildung und 10 Kurven.)

(Eingegangen am 9. V. 1924.)

Seitdem O. Frank (2) seine Methode zur Beurteilung des dynamischen Verhaltens des Froschherzens angegeben hat, sind von engeren pharmakologischen Untersuchungen nur die von W. Straub (14) und von Geiger und Jarisch (6) damit ausgeführt worden, welche wie Frank (2) die Digitaliswirkung analysieren, obwohl gerade diese Methode besonders geeignet ist, strittige Fragen der Herzpharmakologie einer einwandfreien Lösung näher zu bringen. In einer früheren Arbeit habe ich die Wirkung einer Reihe von Stoffen auf die Leistung des Froschherzens unter konstanten Bedingungen untersucht. Die dabei gewonnenen Ergebnisse sollten durch die mit der Frankschen Methode durchgeführte Untersuchung des Verhaltens des Herzmuskels ergänzt und damit ein näherer Einblick in das Wesen der Leistungsänderung gewonnen werden. Zur Erlangung weiterer Klarheit ergab sich aber auch als notwendig, die Veränderung der refraktären Phase durch die untersuchten Stoffe zu studieren, worüber in einer dritten Mitteilung gesprochen werden soll, während im Folgenden Versuche mitgeteilt seien, in welchen an einer etwas modifizierten Frankschen (2) Versuchsanordnung eine Reihe von Stoffen einer pharmakologischen Prüfung unterzogen wurden.

I. Methode.

Es erschien wünschenswert, da bei mehreren der zu untersuchenden Substanzen Frequenzänderungen zu erwarten waren, die eine Beurteilung der Kurven erschwert hätten, die Untersuchung an schlaglosen, rhythmisch gereizten Herzen anzustellen. Wieweit solche Frequenzänderungen das Versuchsresultat zu trüben imstande sind, soll unten noch erörtert werden.

Die Apparatur bestand im wesentlichen aus zwei Mariottschen Flaschen für normale und vergiftete Ringerlösung, die durch Schlauchleitungen mit einem Dreiweghahn in Verbindung standen. An diesen schloß sich die Herzkanüle an. Als solche diente eine Straubsche Kanüle, die seitlich mit einem Ansatz versehen war. Von oben her war ein dünnes Rohr eingeschmolzen, das knapp oberhalb der Verengerung der Kanüle endete (s. Abb. 1).

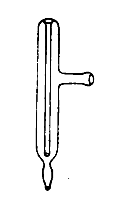


Abb. 1. Die verwendete Herzkanüle.

Die Zuleitung erfolgte von dem T-Ansatz aus, während durch das von oben eingeschmolzene Rohr abgeleitet wurde. Das an der Kanüle aufgebundene Herz war in einem kleinen Onkometer eingeschlossen, das durch einen starkwandigen Schlauch mit einem geeichten Pistonrekorder in Verbindung stand. Von der Kanüle führte eine kurze starre Rohrverbindung zu einem Hyrthleschen Tonographen, der zur Verzeichnung der isometrischen Kontraktionen Verwendung fand. Das Onkometer war soweit mit Ringerlösung gefüllt, daß das Herz gerade eintauchte. Ein eingeschmolzener Platindraht bildete durch Vermittlung dieser Flüssigkeit die eine Elektrode, während der zweite Zuleitungsdraht an dem Hyrthleschen Tonographen befestigt war. Gereizt wurde mit rhythmischen Öffnungsinduktionsschlägen, gewöhnlich 24 pro Minute.

Das Herz wurde in der üblichen Weise an der Straubschen Kanüle befestigt. Dann wurde knapp oberhalb der A-V-Grenze eine zweite Ligatur gelegt und der darüber gelegene Teil der Vorhöfe weggeschnitten. Die Anlegung einer zweiten Stanniusligatur erwies sich wegen der infolge der Reizung der A-V-Ganglien meist recht bald eintretenden Automatie als weniger geeignet, die erste Stanniusligatur reichte aber deshalb nicht aus, weil die A-V-Klappen rasch undicht werden und sich dann der Vorhof rückläufig mit Flüssigkeit füllt, wodurch die Messung der isotonischen, wie auch der isometrischen Kontraktionen höchst ungenau wird. Es handelt sich also im wesentlichen um eine zwischen erster und zweiter Stanniusligatur angelegte Umschnürung.

Geiger und Jarisch (6) erwähnen über diesen Punkt nichts, während Frank (2), der wie sie am spontan schlagenden Herzen arbeitete, ausdrücklich hervorhebt, daß die rückläufige Füllung der Vorhöfe durch einen Verband verhindert wurde.

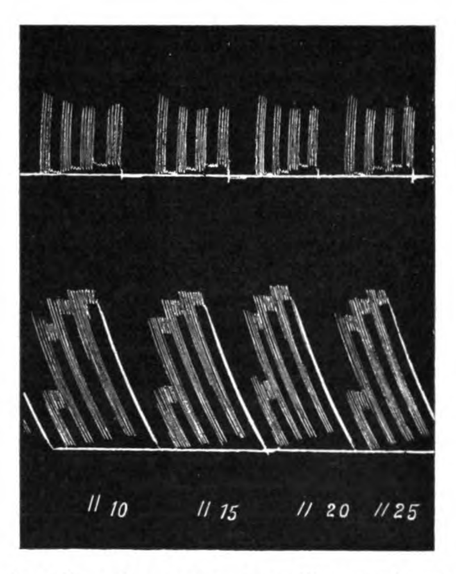
Untersucht wurden die isotonischen und isometrischen Kontraktionen bei Füllungsdrucken von 2, 4, 8 und 16 cm H_2O. Nach Abschließen der Ableitung von der Straubkanüle und bei offener Kommunikation mit der Zuleitung wurden die isotonischen Zuckungen, und nach Abschließen der Zuleitung im Moment stärkster diastolischer Füllung die isometrischen Kon-

traktionen verzeichnet. Die Veränderung des Füllungsdruckes erfolgte durch entsprechendes Heben und Senken der Mariottschen Flaschen. Vollständige Isometrie wurde bei Verwendung des Hyrthleschen Tonographen nicht erreicht, doch waren die Volumschwankungen während der isometrischen Kontraktionen nicht sehr beträchtlich. Schließlich sei noch bemerkt, daß auch bei der von mir verwendeten relativ langsamen Frequenz (24) bei den niedrigen Füllungsdrucken, das diesen entsprechende Volumen nicht ganz erreicht wurde, indem der folgende Reiz den Ventrikel noch während der Anfüllung traf. Siehe hierzu auch Kurve 4, S. 176, wo neben den diastolischen Füllungen bei der verwendeten Frequenz auch die dem Füllungsdruck von 2 cm H_2O am ruhenden Herzen entsprechende diastolische Dehnung verzeichnet ist. Dies erklärt auch die größere normale Schwankungsbreite meiner Versuche im Bereich der Füllungsdrucke 2 und 4 cm.

Die Registrierung erfolgte alle 5 Minuten. Das Herz wurde in der Zwischenzeit ständig mit frischem Ringer durchströmt, welche Maßnahme sich zur Versorgung mit Sauerstoff als vollkommen ausreichend erwies. Zur Erzielung gleichmäßiger Kurven scheint es wesentlich zu sein, das Herz in dieser Weise regelmäßig zu behandeln.

Über das Verhalten des Froschherzens an dieser Versuchsanordnung sei noch folgendes vorausgeschickt: Eine nach der Präparation eventuell auftretende schwache Automatie stört in keiner Weise, indem sie innerhalb der ersten Minute von der künstlichen Reizung übertönt wird und dann im weiteren Verlaufe des Versuches nie wieder auftritt. Gereizt wurde mit einer die Reizschwelle um 1—2 cm Rollenabstand übersteigenden Reizstärke (8—12 cm bei Verwendung eines Akkumulators). Eine spontane Abnahme der Reizbarkeit war auch während 6—8stündiger Versuchsdauer nicht zu konstatieren. Die schon von Frank (2) beschriebene Gruppenbildung war besonders im Beginn des Versuches bei Prüfung der isometrischen Kontraktionen zu beobachten. Die optimale Füllung entsprach im Beginn des Versuches meist dem niedrigsten Füllungsdruck, rückte dann aber in den Bereich mittlerer Füllungsdrucke, um dann lange Zeit daselbst zu verbleiben. Dies dokumentiert sich in den meisten der abgebildeten Kurven durch die stärkere Abnahme der isometrischen Spannungsmaxima in der dem Füllungsdruck 2 cm H_2O entsprechenden Kurve. Die isometrischen Spannungsmaxima bei gleichen Füllungen sinken zunächst auch meist deutlich ab, bleiben dann aber meist lange Zeit auf gleicher Höhe. Stärkere Ermüdung macht sich erst in der 3.—5. Versuchsstunde geltend durch weiteres beträchtliches Absinken der isometrischen Spannungsmaxima und durch deutliche Schwächung der bis dahin kaum veränderten isotonischen Zuckungen zunächst gegenüber höheren Belastungen. Bemerkt sei noch, daß die Dehnungskurve der isotonischen Maxima durch Verhinderung der rückläufigen Füllung des Vorhofs viel flacher verläuft, ja daß das Restvolumen insbesondere bei guten Herzen zu Beginn des Versuches auch bei einer Belastung von 16 cm H_2O nur 5—10 cmm beträgt. Die isotonischen Minima machen keine die Fehlerbreite übersteigenden Veränderungen durch. Die größere Schwankungsbreite derselben beruht, wie teilweise schon oben erwähnt, darauf, daß im Bereich niedriger Füllungsdrucke der Ventrikel noch während der Anfüllungszeit von dem folgenden

Reiz getroffen wird, möglicherweise spielen auch geringe Veränderungen des Widerstandes durch sich zeitweilig der Kanülenöffnung vorlagernde Muskelbündel eine gewisse Rolle. Ein Beispiel der erhaltenen Kurven gibt Kurve 1.



Kurve 1. Aussehen der am Kymographion registrierten Kurve.

Zu der graphischen Darstellung der Versuchsergebnisse sei gesagt: Die durch Ausmessen ermittelten Werte wurden für jede der verwendeten Belastungen (2, 4, 8 und 16 cm H_2O) getrennt fortlaufend in Millimeterpapier eingetragen, so daß vier übereinander gelegene Diagramme entstanden, aus denen, abgesehen von dem Verhalten der isotonischen Minima und Maxima in Kubikmillimeter, und der isometrischen Spannungsmaxima in Zentimeter H_2O (die gestrichelte Kurve), auch das Verhalten des Restvolumens in Kubikmillimeter (Abstand zwischen Abszisse und der Kurve der isotonischen Maxima), und des Schlagvolumens in Kubikmillimeter (die schraffierte Fläche, Abstand zwischen der Kurve der isotonischen Maxima und Minima) in Beziehung zur Zeit ersichtlich ist. Es erschien mir diese Art der Darstellung einwandfreier und zur Beurteilung der erhaltenen Kurven besser geeignet als das bloße Nebeneinanderstellen zweier beliebig herausgegriffener Versuchsperioden, weil sie das Verhalten des Herzens vor und nach Anwendung eines zu prüfenden Stoffes genauer überblicken läßt, auch viel besser über die normale Schwankungsbreite des betreffenden Herzens orientiert. Fehler in der Beurteilung werden so leichter vermieden. Da innerhalb der stets verzeichneten Perioden meist Zu- und Abnahme der isometrischen Spannungsmaxima zu beobachten war, ergeben die Kurven auch die Möglichkeit zur Abschätzung der absoluten Herzkraft (isometrisches Spannungsmaximum bei optimaler Füllung). Von einer gesonderten Darstellung dieser Größe wurde Abstand genommen,

da sie im allgemeinen weitgehend parallel mit der Höhe der isometrischen Spannungsmaxima variiert. Auf die Darstellung der isometrischen Minima wurde verzichtet.

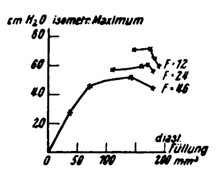
II. Versuche.

1. Das dynamische Verhalten des Herzens bei Änderungen der Frequenz.

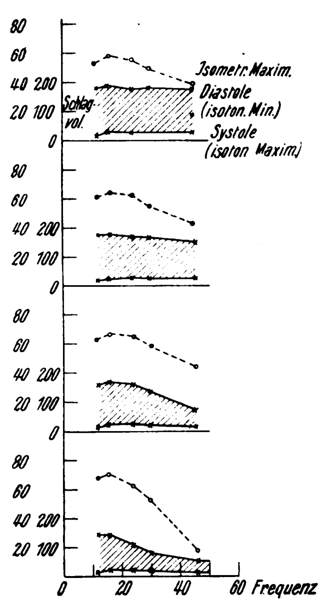
Die isotonischen Minima nehmen bei steigender Frequenz entsprechend der verkürzten Anfüllungszeit ab, dies jedoch nur im Bereich niedriger Füllungsdrucke.

Die isotonischen Maxima zeigen innerhalb des untersuchten Bereiches (Frequenz 12—46 und Füllungsdruck 2, 4, 8 und 16 cm H_2O) keine deutlichen Veränderungen bei gleichen Belastungen.

Die isometrischen Maxima bei gleichen Belastungen nehmen mit zunehmender Frequenz ab. Diese Abnahme ist nur zum Teil durch die verminderte diastolische Füllung bedingt. Aus Kurve 2 geht hervor, daß bei gleichbleibender diastolischer Füllung die isometrischen Spannungsmaxima mit zunehmender Frequenz abnehmen, eine alltägliche Erfahrung, schon Suspensionskurven zeigen bei einer Verlangsamung größere Ausschläge. Ein Teil dieser Abnahme fällt, wie aus der



Kurve 2. Beziehung der isometrischen Spannungsmaxima zur diastolischen Füllung bei Änderung der Frequenz.



Kurve 3. Aus demselben Versuch wie Kurve 2. Verhalten der isotonischen Minima und Maxima und der isometrischen Spannungsmaxima bei Veränderung der Frequenz.

aus dem gleichen Versuch konstruierten Kurve 3 hervorgeht, der verminderten diastolischen Füllung zur Last. Doch ist auch hier der nur der gesteigerten Frequenz entsprechende Anteil der Minde-

rung der isometrischen Maxima aus den Diagrammen für die Belastungen 8 und 16 cm H_2O, wo die Abnahme der isotonischen Minima unbedeutend ist oder wie bei 16 cm Druck ganz fehlt, klar ersichtlich.

Es scheint daher das isometrische Spannungsmaximum von der Erholungszeit abhängig. Es ist aber, wie aus Kurve 3 ersichtlich, in der Kurve der isometrischen Maxima bei Veränderung der Frequenz ein Gipfelpunkt angedeutet, und es ist nicht ausgeschlossen, daß die diesem Maximum entsprechende Frequenz, etwa 16 pro Minute, für das betreffende Herz ein Optimum darstellt. Durch ad hoc angestellte Versuche wird noch zu ermitteln sein, ob eine weitere Verlangsamung der Schlagfolge ein deutlicheres Sinken der isometrischen Maxima bedingt. Dies ist nach den Versuchen von Bowditsch (16), Kronecker (17) und Bornstein (18) sehr wahrscheinlich, obwohl diese nur an der suspendierten nach Bernstein abgeklemmten Herzspitze vorgenommen worden sind, wobei ein Konstanthalten des Füllungsdruckes nicht möglich ist, und diese Versuche daher nichts über das Verhalten des Herzmuskels unter sonst gleichen Bedingungen bei ausschließlicher Veränderung der Frequenz auszusagen imstande sind. Einige Bemerkungen über das Verhalten der isometrischen Spannungsmaxima am rhythmisch gereizten Herzen finden sich auch in einer Mitteilung von Bodenheimer (19), der mit einer der von mir verwendeten ähnlichen Apparatur arbeitet, doch wurde, wie es scheint, auch hier auf ein Konstanthalten der diastolischen Füllung nicht geachtet. Vergleiche hierzu auch die bekannten Erfahrungen von Marey (13) und von F. B. Hoffmann (10) über die Größe der Extrasystole.

2. Wirkung verschiedener Stoffe auf das dynamische Verhalten des Herzens.

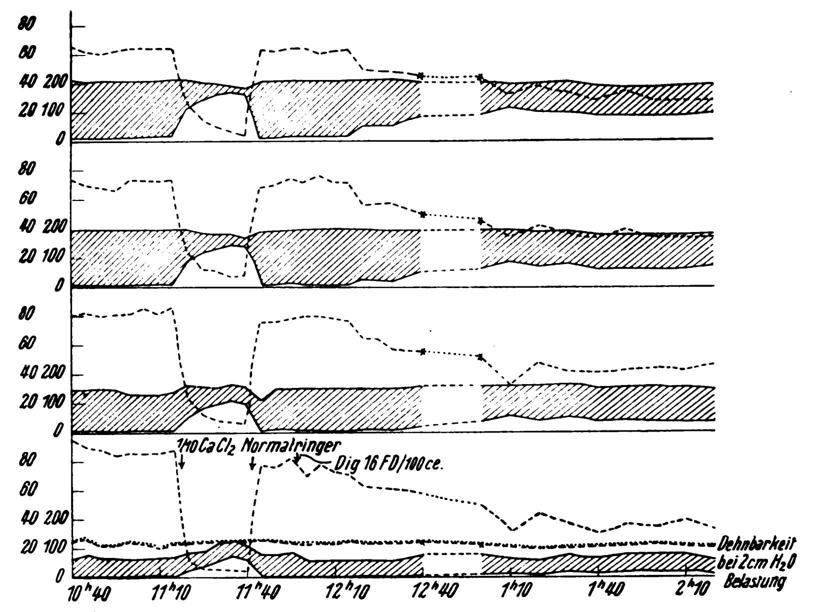
Digitalis. Im wesentlichen konnten die Ergebnisse der Voruntersucher (Frank 2, W. Straub 14 und Geiger und Jarisch 6) bestätigt werden. Jedoch war ein positiver Effekt im Sinne Straubs (vorübergehende Erhöhung der isometrischen Spannungsmaxima bei verminderter diastolischer Füllung) nicht nachzuweisen. Auch die von Geiger und Jarisch hervorgehobene gesteigerte diastolische Dehnbarkeit war nur in einem Versuche zu beobachten, und das auch nur vorgetäuscht durch die stark verminderte Kraft der Systole, obwohl annähernd die gleiche Konzentration 15 Fd (nach Houghton, Straub 11) in 100 ccm Ringer zur Anwendung kam. Verwendet wurde ein im Institut dargestelltes Präparat aus Digitalis purpurea. Das Bild der Digitaliswirkung an meinem Präparat gestaltet sich

kurz folgendermaßen: Zunächst Gleichbleiben der isotonischen Maxima und Minima, sowie der isometrischen Spannungsmaxima, dann Absinken der isometrischen Maxima, während auch die isotonischen Maxima abnehmen. Letztere nehmen dann später bei Ausbildung der Kontraktur wieder zu. Bemerkt sei, daß bei der künstlichen Reizung ein diastolischer Digitalisstillstand, wie man ihn bei Verwendung so kleiner Konzentrationen bei Durchströmung des spontan schlagenden Herzem zu sehen gewohnt ist, nicht auftrat, sondern daß es regelmäßig, wenn auch spät, zur Ausbildung der Kontraktur kam. Das kommt daher, daß der diastolische Digitalisstillstand nach Anwendung kleiner Konzentrationen oder auch stärkerer von außen durch Lähmung der Reizbildung bzw. Reizleitung zustande kommt, welche bei meiner mit künstlichen Reizen arbeitenden Anordnung nicht zum Ausdruck kommen kann (siehe dazu auch Makoto Maeda und Fusakichi Nakazawa 14).

Der Antagonismus der Digitaliskörper gegen Ca-Mangel in der Spülflüssigkeit ließ sich demonstrieren, wie das ja schon von Geiger und Jarisch (6) geschehen ist. Ich verzichte deshalb auf die Wiedergabe der entsprechenden Diagramme. Nur möchte ich auch bei der Ca-Entziehung gegen die von den genannten Autoren angenommene gesteigerte diastolische Dehnbarkeit des Herzens Stellung nehmen. Diese auch zur Erklärung der Digitaliswirkung immer wieder herangezogene Annahme kann nicht aufrecht erhalten werden. Auch Haffner (7) weist darauf hin, daß die Dehnungskurve des ruhenden Herzmuskels durch Digitalis nicht verändert wird, ferner konnte ich schon in meiner früheren Mitteilung (12) über die Leistung des Froschherzens feststellen, daß Digitalis zu keiner die Pulsverlangsamung überkompensierenden Steigerung des Pulsvolumens führt, daß also die Zunahme der Schlagvolumina bei Untersuchung im künstlichen Kreislauf lediglich durch die Pulsverlangsamung bedingt ist. Ich habe dies außerdem noch in einem Versuch besonders festgestellt, dessen Diagramm nachstehend mitgeteilt sei (Kurve 4, S. 176).

Die Zunahme der diastolischen Füllungen nach Ca-Mangel und unter Digitaliswirkung ist also ausschließlich bedingt durch die verminderte Kraft der Systole und tritt nur dann in Erscheinung, wenn infolge zu kurzer Anfüllungszeit dem Füllungsdruck nicht Zeit genug gegeben ist, den Ventrikel vollständig zu dehnen. Daher zeigt sich diese Zunahme auch nicht bei Anwendung genügend hoher Füllungsdrucke, ja beim Ca-Mangel zeigt sich hier eher eine geringe Abnahme der diastolischen Füllung, die aber noch in die normale Schwankungsbreite fällt, und die ich auch nicht auf eine Abnahme

der diastolischen Dehnbarkeit, sondern höchstens auf die unter Ca-Mangel infolge des trägeren Kontraktionsablaufes verkürzte Anfüllungszeit beziehen möchte, wenn man sie nicht überhaupt als zufällig betrachten will. Für die Richtigkeit der Auffassung, daß die Zunahme der diastolischen Füllungen nach Ca-Mangel und Digitalis durch die Abnahme der Kraft der Systole bedingt ist, spricht außerdem das übrigens auch in den von Geiger und Jarisch (6) mitgeteilten



Kurve 4. Versuch vom 16. V. 1923. Wirkung einer Ringerlösung mit einem Zehntel des normalen Ca-Gehaltes. Nach Auswaschen mit Normalringer Rückkehr zur Norm, darauf Digitalis. Das der Belastung von 2 cm entsprechende Volumen findet sich in der zugehörigen Kurve mit verzeichnet. Man sieht die Kurve der isotonischen Minima auch nur bis zu diesem Volumen ansteigen. Auch unter Digitalis bleibt die Dehnungskurve unverändert. Das Kontrakturstadium ist in diesem Versuche nicht abgewartet.

Kurven ersichtliche treppenförmige Ansteigen der Volumkurve, das dadurch bedingt ist, daß nach jeder Kontraktion ein größeres Restvolumen im Ventrikel hinterbleibt, so daß die Dehnung bei der nächsten Füllung von einer höheren Lage aus erfolgt.

Ich möchte schon hier erwähnen, daß ich bei keinem der untersuchten Stoffe eine echte Zunahme der diastolischen Dehnbarkeit feststellen konnte, auch nicht beim Kampfer, bei dem ich eine solche vermutet hatte. Wo Zunahmen der isotonischen Minima sich zeigen, sind sie ausschließlich bedingt durch die abnehmende Kraft der

Systole und nur im Bereich niedriger Füllungsdrucke deutlich, während eine echte Zunahme der diastolischen Dehnbarkeit sich erst recht gegenüber den höheren Füllungsdrucken äußern müßte. Wieweit bei den Veränderungen der isotonischen Minima eine Verkürzung oder Verlängerung der Kontraktionsdauer mit dadurch bedingter Änderung der Anfüllungszeit eine Rolle spielen, müssen erst weitere Untersuchungen zeigen.

Auch der Antagonismus Digitalis gegen Chinin ließ sich hier demonstrieren. Jedoch nimmt unter Chinin die Reizbarkeit des Ventrikels soweit ab, daß Halbierung gegen den Reizrhythmus oder gar längere Stillstände die Deutung erschweren. Digitalis bringt hier auch nur die isometrischen und isotonischen Maxima der Norm wieder näher, ohne die schwer beeinträchtigte Reizbarkeit zu verbessern. Dies sei besonders hervorgehoben. An dieser Stelle seien auch einige Versuche am spontan schlagenden Straubherzen erwähnt, in denen der Antagonismus Chinin gegen Digitalis und Kampfer gegen Digitalis, der in meinen Versuchen am Leistungsmesser nicht zu zeigen war, demonstriert werden konnte, dies jedoch nur nachdem die Digitalislösung entfernt war. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von Digitalis im Kanüleninhalt war sowohl Kampfer als auch Chinin nicht imstande, den systolischen Stillstand aufzuhalten. Ein- bis zweimaliges Waschen mit reiner Ringerlösung bewirkte die durch Kampfer und Chinin gesetzte Besserung nicht (s. hierzu auch Fröhlich und Großmann 4).

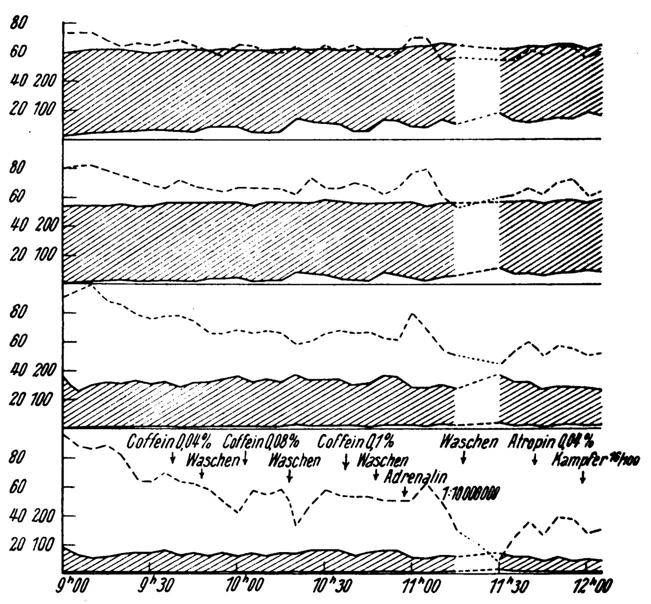
Am durch Chloralhydrat geschädigten Herzen erwies sich Digitalis unwirksam. Hierbei äußerte sich die Wirkung des Chloralhydrats bei einer Konzentration von 0,04% in langsamer Abnahme der isometrischen Spannungsmaxima gleichen Füllungsdrucken gegenüber und in einer geringen Abnahme der isotonischen Maxima gegenüber den höheren Belastungen, 0,08% hatten neben einer noch bedeutenderen Abnahme der isometrischen Spannungsmaxima auch eine beträchtliche Schwächung der isotonischen Kontraktionen zur Folge. Zur Wirkung des Chloralhydrats s. Kurve 8, S. 180.

Coffein (purum) bewirkte in Gaben von 0,04—0,1% an frischen Herzen kaum eine sichtbare Veränderung (zwei Versuche). Eine deutliche Verstärkung der isometrischen und isotonischen Kontraktionen war erst dann zu konstatieren, wenn beide infolge Ermüdung abgenommen hatten (drei Versuche).

Der Antagonismus gegenüber Chloralhydrat war auch hier wie bei meinen bereits zitierten Versuchen am Leistungsmesser (12) zu zeigen (zwei Versuche). S. Kurve 8, S. 180.

Bei einigen Versuchen mit Coffein ist im Bereich niedriger Füllungsdrucke eine geringe Abnahme der diastolischen Füllungen ersichtlich, bedingt durch die deutlich längere Kontraktionsdauer, wodurch die Anfüllungszeit entsprechend verkürzt wurde, wozu auch die vergrößerte Neigung zur Verkürzung des Muskels durch Coffein hinzutreten mag.

Ich möchte also glauben, daß die Leistungsfähigkeit des normalen Herzens durch Coffein keine Steigerung erfährt. Die Zunahme des Minutenvolumens, über welche ich bei meinen Versuchen am Leistungsmesser berichten konnte, erweist sich somit als lediglich bedingt durch die Frequenzsteigerung. Ein Befund läßt jedoch auch eine gewisse Beeinflussung des »normalen« Herzens vermuten. Nach Auswaschen der coffeinhaltigen Ringerlösung trat in zwei Versuchen

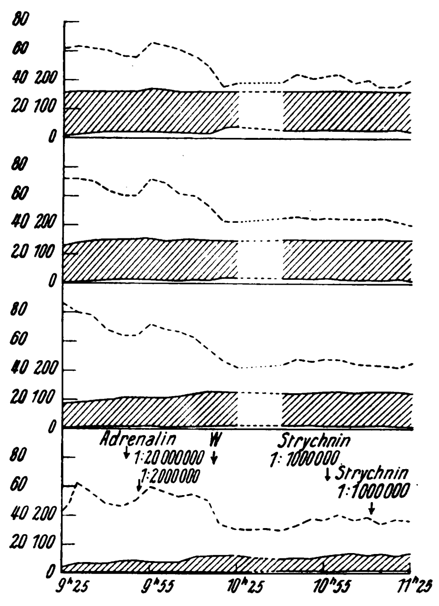


Kurve 5. Zeigt die Unwirksamkeit von Coffein am noch nicht ermüdeten Herzen. Bei der zweiten Anwendung nur beim Füllungsdruck 2 cm eine deutliche Wirkung, bei der dritten Anwendung, wo sich das Herz nach der Verschlechterung infolge des Auswaschens schon vollkommen erholt hat, wieder keine Wirkung. Deutliche positiv inotrope Wirkung von Adrenalin, negative von Atropin und von Kampfer.

ein deutliches Absinken der isometrischen Spannungsmaxima ein, so daß man annehmen könnte, das Coffein habe die Ermüdung verzögert.

Am normalen nicht ermüdeten Herzen hat sich also die von Dreser (1) gefundene Steigerung der »absoluten Herzkraft« nicht nachweisen lassen. Es ist nicht unwahrscheinlich, daß die Versuchsanordnung von Dreser (1) an sich schon eine bedeutende Ermüdung der Herzen zur Folge hat. Zur Coffeinwirkung s. Kurve 5.

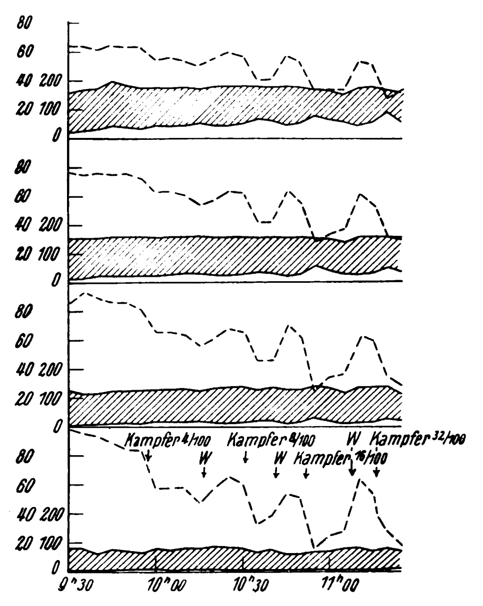
Adrenalin bewirkte auch im Beginn des Versuches, wo wie oben erörtert, Coffein noch keine Wirkung hatte, eine deutliche Verstärkung der isometrischen Kontraktionen, während die sowieso noch optimalen isotonischen Zuckungen keine Veränderungen aufwiesen. Konzentration 1 : 2 000 000, während 1 : 20 000 000 unwirksam war. Am ermüdeten Herzen war die Wirkung des Adrenalins viel deutlicher und auch die isotonischen Kontraktionen erfuhren, wenn sie im Laufe eines längeren Versuches abgenommen hatten, eine deutliche Verstärkung. Ob es gestattet ist, das Herz im Beginn des Versuches als ganz normal anzusprechen, muß jedoch dahingestellt bleiben. Der Umstand jedoch, daß auch die durch Adrenalin bewirkte Erhöhung der isometrischen Spannungsmaxima die Ausgangshöhe derselben nicht übersteigt, läßt vermuten, daß auch das Adrenalin, wenn auch ungleich mächtiger als das Coffein nur imstande ist, die herabgesetzte Leistung zu steigern. Auch die schon beim Coffein erwähnte geringe Abnahme der isotonischen Minima gegenüber niedrigen Füllungsdrucken infolge der sichtlich verlängerten Kontraktionsdauer war in zwei Versuchen angedeutet.



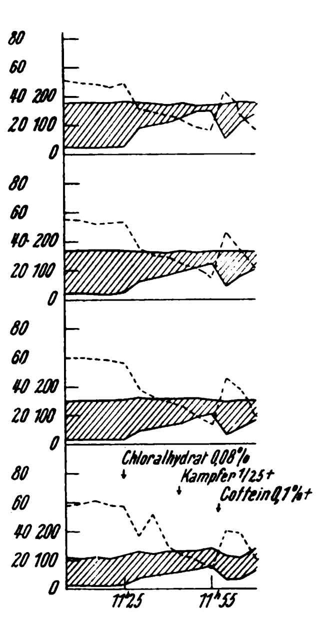
Kurve 6. Wirkung von Adrenalin (s. auch Kurve 5) und Strychnin.

Kampfer. Zur Verwendung kam eine konzentrierte (etwa 0,1 %ige) Lösung in Froschringer, die jeweils mit Ringerlösung entsprechend verdünnt wurde. Untersucht wurden Verdünnungen von 0,5 bis 32 : 100. 0,5 : 100 war unwirksam. 1 bis 2 : 100 war in einem Versuche unwirksam, während in einem zweiten Versuche selbst bei dieser starken Verdünnung eine deutliche Schwächung

der isometrischen Kontraktionen zu beobachten war. Stärkere Konzentrationen (4 bis 32 : 100) schädigten in drei Versuchen vollkommen einwandfrei durch beträchtliche Schwächung der isometrischen Zuckungen. Die isotonischen Kontraktionen wurden insbesondere durch die stärkeren Konzentrationen und bei den höheren Belastungen deutlich geschwächt. Die Schädigung war durch Auswaschen vollständig reversibel. Bei Verdünnungen von 10 : 100 an machte sich auch eine Verlängerung der Refraktärperiode durch Ausfall einzelner



Kurve 7. Wirkung des Kampfers. Versuch vom 9. V. 1923.



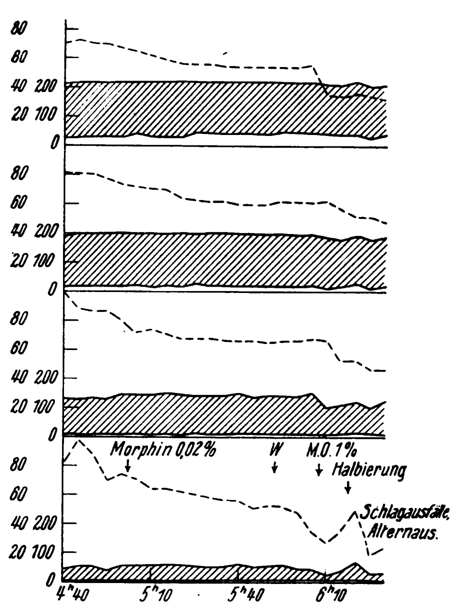
Kurve 8. Wirkung von Kampfer und Coffein auf das durch Chloralhydrat vergiftete Herz. Versuch vom 5. V. 1923.

Pulse oder Alternans bemerkbar. Hierauf werde ich noch an anderer Stelle zurückkommen. Wichtig ist auch hervorzuheben, daß der Kampfer auch am ermüdeten Herzen selbst in den am normalen Herzen fast wirkungslos gefundenen Konzentrationen entweder unwirksam war oder schädigte. Auch in den Vorversuchen, die noch am spontan schlagenden Herzen ausgeführt wurden, wirkte Kampfer nicht anders. Auch gegenüber der Schädigung durch Chloralhydrat war Kampfer in zwei Versuchen vollkommen wirkungslos: Konzentration 4 : 100 der gesättigten Lösung, eine Verdünnung, die nach

den Versuchen Böhmes Verbesserungen der durch Chloral geschädigten Herztätigkeit bedingt (s. dazu Kurve 7).

Die von mir (12) erwähnten, manchmal beobachteten Verbesserungen der Leistung normaler Herzen als auch solcher, welche durch Alkohol oder Chloralhydrat geschädigt worden waren, erfolgten meist unter Zunahme des Schlagvolumens. Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese geringen Verbesserungen in der vorliegenden Versuchsanordnung gar nicht zum Ausdruck kommen können, da um eine so geringe Leistungssteigerung zu begründen, schon eine bei der Größe der registrierten Kurve praktisch nicht meßbare Erhöhung der isometrischen Spannungsmaxima genügen würde (vgl. hierzu auch Heubner 9). Bezüglich der Kampferwirkung s. Kurve 7 und 8.

Strychnin: 1 : 10000000 des salpetersauren Salzes war unwirksam, 1 : 1000000 in einem Versuch hinsichtlich des dynamischen Verhaltens gleichfalls unwirksam, in einem zweiten Versuch deutliche Abnahme der isometrischen Spannungsmaxima, während die isotonischen Kontraktionen kaum verändert wurden (s. Kurve 6, S. 179). Auch nach Strychnin traten ähnlich wie bei Kampfer und Chinin Schlagausfälle und Halbierung auf, die als Ausdruck der Verlängerung der Refraktärperiode, die übrigens von Frey (3) nachgewiesen worden ist, aufgefaßt werden müssen. Auch E. H. Hering sah (8) nach Strychnin am spontan schlagenden Herzen Ausfälle von Systolen und Halb- und Drittelrhythmus usw. und führt diese Erscheinungen auf die Abnahme der Reizbarkeit des Ventrikels zurück.



Kurve 9. Wirkung des Morphins.

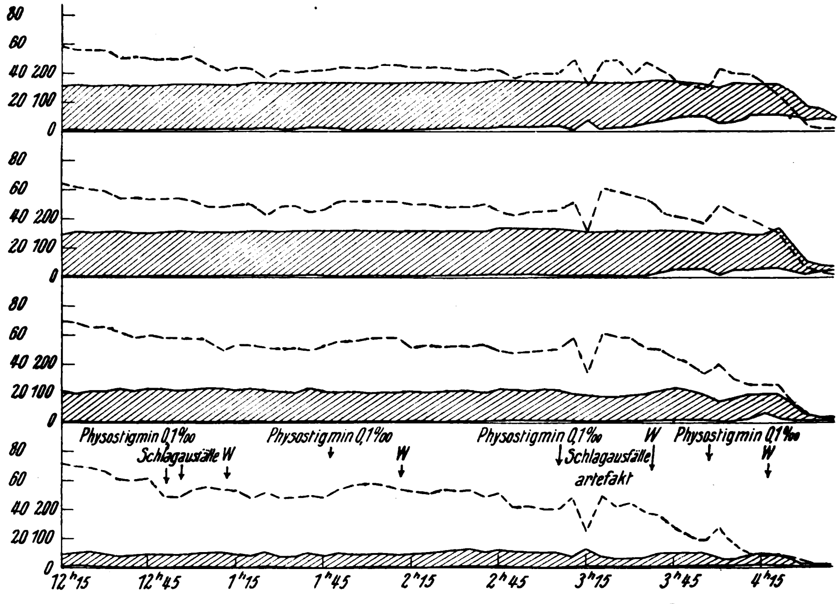
Morphin (hydrochloricum) war in einer Konzentration von 0,02 % nahezu unwirksam, schädigte jedoch deutlich in einer Verdünnung von 0,1 %. Auch nach Morphin traten Schlagausfälle auf, die auf eine Verlängerung der Refraktärperiode bezogen werden müssen. Schädigung der Kontrak-

tilität durch Morphin erwähnen auch Fröhlich und Pick (5). Die genannten Autoren ziehen, übrigens auch für das Strychnin und den Kampfer, aus der von ihnen gefundenen Tatsache, daß der automatisch schlagende Ventrikel erst durch viel größere Konzentrationen dieser Stoffe zum Stillstand gebracht wird als das Gesamtherz, wie aus der Wirksamkeit der zweiten Stanniusligatur an durch diese Gifte stillgestellten Herzen den Schluß, daß die primäre Wirkung eine Schwächung der Reizleitung sei. Eine solche kann in meiner Versuchsanordnung naturgemäß nicht untersucht werden. Zur Morphinwirkung s. Kurve 9.

Über das Chinin ist schon bei der Besprechung des Digitalisantagonismus das nötige gesagt worden.

Atropin (sulfuricum) bewirkte in einem Versuche in einer Verdünnung von 0,04 % eine nicht sehr deutliche Abnahme der isometrischen Spannungsmaxima. In einem zweiten Versuch traten nach 0,02 % an einem durch Chloralhydrat geschädigten Herzen Schlagausfälle auf, die auf Auswaschen mit reiner Chloralhydratlösung verschwanden, um bei neuerlicher Applikation wieder aufzutreten (s. Kurve 5, S. 178).

Physostigmin (salizylicum). 0,01 % hatte in zwei Versuchen, zwar nicht sehr deutlich, aber durch Auswaschen und Wiederanwen-



Kurve 10. Wirkung des Physostigmins. Versuch vom 28. V. 1923.

dung mehrmals hintereinander demonstrierbar eine Steigerung der isometrischen Maxima zur Folge. Diese war jedoch nur an schon beträchtlich ermüdeten Herzen zu erhalten, während die gleiche Konzentration im Beginn des Versuches ganz oder fast unwirksam war. Nach mehrfacher Vergiftung bildete sich eine deutliche Abnahme der diastolischen Dehnbarkeit aus, die trotz Auswaschens weiter zunahm. Die Endstadien wurden nicht untersucht. Dreser (1) findet für das Physostigmin keine Steigerung der absoluten Herzkraft, jedoch Zunahme der Schlagvolumina, bedingt durch die Verlangsamung. Auch in meinen Versuchen ist die Zunahme der isometrischen Maxima nicht sehr beträchtlich und äußert sich nur gegen Ende der Versuche. Müller (15) findet am Säugetier Verstärkung der Tätigkeit des rechten Ventrikels. Zur Wirkung des Physostigmins siehe Kurve 10.

0,1 % Traubenzucker war in einem Versuche vollkommen wirkungslos.

Die als rein muskulär wirkend angenommenen Substanzen, die ich außerdem in meiner früheren Mitteilung (12) in ihrer Wirkung auf die Leistung untersucht habe, wurden in der vorliegenden Versuchsanordnung nicht geprüft. Es ist jedoch kaum anzunehmen, daß die durch sie zweifellos bedingte Abnahme der isometrischen Spannungsmaxima anders beeinflußbar wäre, als die durch sie herabgesetzte Leistung, d. h. vorübergehend nur durch Coffein und Adrenalin, nicht aber durch Kampfer und Digitalisstoffe.

Zusammenfassung.

1. Die isometrischen Spannungsmaxima steigen mit abnehmender Frequenz und zwar unabhängig von der bis zu einem gewissen Grade durch letztere herabgesetzten diastolischen Füllung. Es ist nicht ausgeschlossen, daß es hinsichtlich der Spannungsleistung des Herzens eine optimale Frequenz gibt.

2. Die von einem normalen Froschherzen aufgebrachte Spannungsarbeit läßt sich nur durch Adrenalin steigern, wobei noch immer fraglich bleibt, ob das Herz überhaupt in normalem Zustande an den Versuch gebracht werden kann. Auch am ermüdeten Herzen ist die Druckleistung nur schwierig zu steigern. Abgesehen von Adrenalin wirken hier nur noch Coffein und bis zu einem gewissen Grade auch Physostigmin. Insbesondere erwiesen sich Digitalis und Kampfer unwirksam.

3. Digitalis ist nur imstande, die durch Schädigungen bestimmter Art herabgesetzten isometrischen Spannungsmaxima zu erhöhen und

zwar bei der Schädigung durch Ca-Mangel und Chinin (Kampfer nicht untersucht), nicht bei der durch Chloralhydrat.

4. Coffein ist auch imstande, die durch Chloralhydrat herabgesetzte Druckleistung zu heben.

5. Die durch Coffein am ganzen, normalen Herzen bedingte Leistungssteigerung ist als Folge lediglich der Frequenzzunahme aufzufassen.

6. Der gleiche Ausfall der antagonistischen Versuche mit Digitalis bzw. Coffein einerseits und verschiedenen herzlähmenden Stoffen andererseits sowohl bei der Messung des Minutenvolumens als auch der Druckleistung, erweist die seinerzeit (12) mitgeteilten Leistungssteigerungen als durch einen muskulären Angriffspunkt bedingt, also als Folge einer positiv inotropen Wirkung. Diese muß aber bei den Digitalisstoffen anderer Natur sein als beim Coffein.

7. Dem Kampfer kommt bloß eine negativ inotrope Wirkung zu. Ein dieser negativen Wirkung eventuell vorangehender positiver Vorschlag hat sich nicht feststellen lassen. Für die Erklärung der seinerzeit mitgeteilten Steigerungen des Minutenvolums durch Kampfer nach Chloralhydrat und Alkoholvergiftung, die insbesondere nach Chloralhydrat unter Frequenzsteigerung eingetreten sind, könnte die vaguslähmende Wirkung des Kampfers herangezogen werden.

Literatur.

1. Dreser, Arch. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 24, S. 221. — 2. O. Frank, Sitzber. d. Ges. f. Morph. u. Phys. in München 1897. Zeitschr. f. Biol. Bd. 30, S. 370. — 3. Frey, Arch. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 87, S. 377. — 4. Fröhlich und Großmann, Ebenda Bd. 82, S. 171; Bd. 89, S. 1. — 5. Fröhlich und Pick, Ebenda Bd. 84, S. 250. — 6. Geiger und Jarisch, Ebenda Bd. 94, S. 52. — 7. Haffner, Verhandl. d. d. pharm. Ges. Leipzig Nr. 2, S. XI. — 8. E. H. Hering, Zentralbl. f. Phys. Bd. 15, S. 195. Pflügers Arch. Bd. 89, S. 283. — 9. Heubner, Arch. f. Heilkunde, II. Jahrg., S. 334. — 10. F. B. Hoffmann, Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 84, S. 143. — 11. E. M. Houghton, Journ. Americ. Medic. Assoc. 1898. — 12. K. Junkmann, Arch. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 96, S. 63. — 13. Marey, Trvaux du laborat. Bd. 2, S. 73. — 14. Makoto Maeda und Fusakichi Nakazawa, The Tohoku Journ. Vol. III, No. 1 und 2, S. 94. — 15. Müller, Arch. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 81, S. 190. — 16. Bowditsch, Ber. d. sächs. Ges. d. Wiss., math.-phys. Kl. 1871. — 17. Kronecker, Festschrift f. C. Ludwig. — 18. A. Bornstein, Du Bois Reymonds Arch., Phys. Abt. 1906, Suppl. S. 343; 1907, S. 383; 1909, S. 100. — 19. Bodenheimer, Arch. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 80, S. 77.

XIX.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Breslau.

Die Stoffwechselwirkung der Phosphatide (Lecithine).

Von

Dr. Erich Hesse.

(Eingegangen am 31. X. 1924.)

Seit Baud[1]) im Jahre 1858 kachektische Kranke mit phosphorhaltigen Fettsubstanzen, die wohl zum größten Teil aus Phosphatiden bestanden, mit gutem Erfolg behandelt hat, und etwa 40 Jahre später von Serono[2]) das reine Lecithin in die Therapie eingeführt worden ist, sind die Phosphatide allmählich zu einem unentbehrlichen Faktor unseres Arzneischatzes geworden. Denn die klinische Erfahrung hat, wie aus den zusammenfassenden Berichten von Forbes und Keith[3]) hervorgeht, immer wieder gelehrt, daß nervöse Schwächezustände, Blutarmut, Kachexien, Reconvaleszenzen und anderes mehr durch eine Lecithinbehandlung ganz wesentlich gebessert werden können.

Die beiden experimentellen Grundlagen, auf denen die heutige Phosphatidtherapie basiert, ist einmal der günstige Einfluß dieser Substanzen auf die Blutbildung und dann die Förderung des Stoffansatzes.

Konnte doch schon B. Danilewski[4]) an Hunden zeigen, daß die Zahl der Erythrocyten unter einer Lecithinbehandlung erheblich zunimmt, und daß gleichzeitig damit der Hämoglobingehalt des Blutes steigt. Diesen Befund hat die Klinik am Menschen wiederholt bestätigt. Ferner gelingt im Tierexperiment nach Phosphatidzufuhr

1) Compt. rend. Acad. des scienc. 1858, Bd. 46, S. 858.

2) Arch. ital. de biol. 1897, Bd. 27, S. 349. Ricerche sulle iniezoni di lecitina, La Riforma medica, Napoli 1897, Bd. 3.

3) »Phosphorus compounds in animal metabolism«. Ohio, 1914. S. auch Merks Jahresberichte 1912, Bd. 26.

4) Arch. f. ges. Phys. 1895, Bd. 61, S. 264. Compt. rend. Acad. des scienc. 1895, Bd. 121, S. 1167.

eine erhebliche Förderung des Stoffansatzes. So berichten Danilewski[1]) von Froschlarven und jungen Hunden, Desgrez und Zaky[2]) von Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden, Hatai[3]) von weißen Ratten, daß die lecithingefütterten Tiere erheblich mehr an Gewicht zunehmen als die Kontrollen. Wenn dagegen Goldfarb[4]) an jungen Katzen und Meerschweinchen, Robertson[5]) an weißen Mäusen keine Gewichtszunahme nach Lecithinfütterung gesehen haben, so erweist jedenfalls der klinische Erfolg am Menschen (Morichau-Beauchant[6]), Claude und Zaky[7]), Migliaccio[8]), J. und W. Cronheim[9]) und andere mehr) die Berechtigung das Lecithin als stoffansatzförderndes Pharmakon zu gebrauchen.

Diese Wirkung der Phosphatide mag wohl zum Teil auf einer Besserung des Appetits und der damit vermehrten Nahrungsaufnahme beruhen, aber auch bei abgemessener Nahrungszufuhr bleibt der Gewichtsansatz nicht aus. Die chemische Aufarbeitung der Lecithintiere ergab neben einer Zunahme des organischen und anorganischen Phosphors in den verschiedenen Organen eine Erhöhung des Aschengehaltes der Knochen (Springer[10]), Desgrez und Zaky[11])). Besteht ferner die von verschiedenen Autoren behauptete eiweißsparende Wirkung des Lecithins zu Recht, dann wäre eine weitere Ursache für die Zunahme des Körpergewichts aufgedeckt.

Selenski[12]) hat nämlich mitgeteilt, daß das Lecithin die Stickstoffausscheidung im Harn herabdrückt, und in genauen Bilanzversuchen

1) Compt. rend. Acad. des scienc. 1896, Bd. 123, S. 195. Compt. rend. Soc. de biol. 1897, Bd. 49, S. 475.

2) Compt. rend. Acad. des scienc. 1901, Bd. 132, S. 1512; 1902, Bd. 134, S. 1166; 1902, Bd. 134, S. 1522. Journ. de physiol. et path. général. 1902, Bd. 4, S. 662.

3) Americ. Journ. Physiol. 1903, Bd. 10, S. 57.

4) Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1907, Bd. 4, S. 159. Arch. f. Entwicklungsmech. 1910, Bd. 29, S. 255.

5) Journ. of biol. chem. 1906, Bd. 25, S. 647.

6) »Etude thérapeutique sur la lécithine.« These de Paris 1911.

7) Compt. rend. Soc. de biol. 1901, Bd. 53, S. 821. Compt. rend. Acad. des scienc, 1901, Bd. 133, S. 486.

8) La Pediatria 1904, Bd. 12, S. 753.

9) Zeitschr. f. phys. und diätetisch. Therap. Bd. 14—16.

10) L'énergie de croissance et les lécithines dans les decoctions de céréales. Paris 1902.

11) Compt. rend. Acad. des scienc. 1904, Bd. 139, S. 819. Compt. rend. Soc. de biol. 1904, Bd. 57, S. 392. Journ. de physiol. et path. génér. 1905, Bd. 7, S. 213.

12) »Über den Ort des physiologischen Eiweißvorrates«. Phys. Stud. von Gebr. A. und B. Danilewski. Zitiert bei Forbes und Keith, »Phosphorus compounds in animal metabolism«. Ohio 1914.

haben später Völtz[1]), Massacin[2]), Joshimoto[3]), Cronheim[4]) und Patta[5]) tatsächlich nachweisen können, daß durch Phosphatide in gewissem Umfange ein Stickstoffansatz erzielt werden kann. Auch Slowtzoff[6]), der diese Frage eingehend studiert hat, glaubt, an Menschen und Hunden einen nicht unbedeutenden Eiweißansatz nach Lecithinzufuhr festgestellt zu haben. Es ist aber zu bemerken, daß z. B. in einem seiner Menschenversuche, in dem unter dem Einflusse der Lecithinzulagen eine tägliche Stickstoffretention von 4,3 g stattgefunden hat, sich die Stickstoffzahlen im Harn in der Vorperiode zwischen 11,9 und 19,9 g N bewegen. In der darauf folgenden Lecithinperiode ist die Schwankung schon geringer 10,7—16,9 g, um schließlich in der Nachperiode noch kleiner zu werden zwischen 12,9 und 16,1 g N. Man erkennt daraus deutlich, daß ein Stickstoffgleichgewicht noch gar nicht eingetreten war, als der Versuch begann. Abgesehen aber davon hat eine Wiederholung der Slowtzoffschen Versuche mir am Hunde ergeben, daß der N-Ansatz unter einer Lecithinfütterung sicher nur sehr gering ist.

Andere Autoren (Desgrez und Zaky[7]), Bickel[8])) haben diesen Befund nicht bestätigen können, ja sogar das Gegenteil, eine Zunahme der Stickstoffausscheidung im Harn wurde beobachtet.

Wenn wirklich das Lecithin unter gewissen Bedingungen einen Gewichtsansatz verbunden mit Eiweißretention hervorruft, so war zu hoffen, daß nach längerer Lecithinfütterung die Versuchstiere prozentual mehr Stickstoff enthalten als die Kontrollen.

Es ergab sich aber in Vorversuchen, in denen wir nach einer längeren Phosphatidfütterungsperiode die prozentuale Zusammensetzung der Versuchstiere (Mäuse) an Fetten, Eiweiß, Kohlehydraten und Asche bestimmten, die auffallende Tatsache, daß die Beteiligung des Lecithins an dem N-Stoffwechsel bei weitem nicht so in Erscheinung tritt, wie man es nach der bisherigen Literatur hätte annehmen sollen; vielmehr fanden wir in der Mehrzahl der Fälle einen Fettansatz, mitunter von ganz erheblichem Ausmaß.

---

1) Arch. f. d. ges. Phys. 1905, Bd. 107, S. 415.
2) Deutsch. med. Wochenschr. 1902, S. 756.
3) Zeitschr. f. phys. Chem. 1910, Bd. 64, S. 464.
4) a. a. O.
5) Arch. di farmacol. speriment. 1912, Bd. 13, S. 515.
6) Hofmeisters Beitrg. 1906, Bd. 7, S. 508; 1906, Bd. 8, S. 370.
7) a. a. O.
8) Internat. Beitrg. z. Path. und Therap. der Ernährungsstörungen. 1911, Bd. 3, S. 171.

Diese Beobachtung, die richtunggebend wurde für die weiteren Untersuchungen, drängte zu der Fragestellung, ob und in welchem Umfange es gelingt, durch Lecithinzulagen eine Fettmästung zu erzielen. Sodann sollten eine Reihe von Lecithinen verschiedener Provenienz (Eierlecithin, Phytocythin) und verwandte Körper (Hydrocithin, synthetisches Lecithin) auf ihre Stoffwechselwirkung hin geprüft werden. Und schließlich haben wir den Versuch gemacht, den Chemismus des Fettansatzes näher zu umgrenzen.

I. Methodik.

Als Versuchstiere verwendeten wir vorwiegend weiße Mäuse; daneben auch Kaninchen. Die Mäuse wurden zu je 3—4 Stück in Gruppen von annähernd gleichem Gewicht eingeteilt und erhielten täglich pro Gruppe 5 g Brot, 10 g Hafer und 10 ccm Milch. Bei dieser Nahrung gediehen die Mäuse gut, zumal sie in der Regel ihre tägliche Ration bis auf einen kleinen Rest von Brot auffraßen.

Irgendwelche Störungen traten in den Versuchsreihen nicht auf, so daß von insgesamt etwa 130 Mäusen nur eine einzige an einer Geschwulstbildung erkrankte und starb. Es empfiehlt sich, männliche und weibliche Tiere getrennt zu halten, da bei einer 6—8 wöchigen Versuchsdauer Graviditäten das Endergebnis stören können. Die Forderung, daß zu derartigen Versuchen nur Tiere gleichen Wurfes und gleichen Gewichtes verwendet werden sollen, haben wir nur zum Teil berücksichtigt. Einmal stieß die Beschaffung ganz gleichmäßigen Materials bei dem großen Bedarf an Tieren auf Schwierigkeiten, und dann wollten wir einen Überblick über die Durchschnittsergebnisse erhalten, die man besser an einem Tiermaterial verschiedenster Herkunft gewinnt.

Nachdem die Mäuse etwa 8 Tage lang auf die Normalkost eingestellt, und die täglichen Gewichtsschwankungen ermittelt waren, begann der Versuch, in dem die einzelnen Gruppen die entsprechenden Zulagen erhielten. Zu diesem Zweck wurde getrocknetes Brot pulverisiert und mit den abgewogenen Zusätzen, immer für eine Woche berechnet, in der Reibschale fein zerrieben. Man erreicht dadurch eine gute und gleichmäßige Verteilung zäher und klebriger Substanzen. Von der Zusatznahrung erhielt jede Gruppe frühmorgens ihren entsprechenden Teil und, sowie sie diesen aufgefressen hatte, die übliche Tagesration.

Natürlich hat man bei diesem Fütterungsmodus mit einer inkonstanten Nahrungsaufnahme der zu einer Gruppe gehörigen Mäuse zu rechnen. Aber es erwies sich als unmöglich, die Tiere einzeln zu halten, da sie dann schlecht fraßen. Im übrigen haben wir jede Gruppe zusammen aufgearbeitet und damit den gewünschten Mittelwert erhalten.

Während der Fütterungsperiode wurde das Körpergewicht drei Mal pro Woche festgestellt und am Ende des Versuches die prozentuale Zusammensetzung der Tiere an Eiweiß, Fett, Kohlehydraten und Asche ermittelt.

Dazu wurden die Mäuse entblutet, abgehäutet, die Haut sorgfältig von etwa anhaftendem Fettgewebe befreit, der Inhalt des Magen- und

Darmkanals entfernt und das Feuchtgewicht der übrigen Körpermasse bestimmt. Letztere wurde mit einem Hackmesser auf einer Porzellanplatte möglichst fein zerkleinert und in eine Schale gebracht, wobei besonders darauf geachtet wurde, daß Platte wie Hackmesser sorgfältig abgespült wurden. Die Waschwässer mit den zerkleinerten Massen wurden nach Zusatz von wenig Natriumfluorid bei 70° C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Diese war in der Regel in 3—4 Tagen erreicht, ohne daß Fäulniserscheinungen auftraten.

Die Trockenrückstände wurden nun in eine Reibschale übergeführt. Es gelingt dies, ohne daß nennenswerte Verluste eintreten, wenn man die an der Wand anhaftenden Rückstände vorsichtig mit einem kleinen Raspatorium ablöst. Schließlich wurde die gesamte Masse zu einem gleichmäßigen Pulver zerrieben.

Letzteres ist für eine genaue Stickstoff- und Aschenanalyse unerläßlich. Und es muß besonders sorgfältig darauf gesehen werden, daß auch alle kleinen Knochenteile pulverisiert sind. Die Aufarbeitung des so erhaltenen Pulvers geschah in folgender Weise.

Nachdem der Stickstoffgehalt nach Kjeldahl ermittelt war, wurde durch Multiplikation mit dem Faktor 6,25 der Eiweißbestand errechnet.

Zur Aschenbestimmung hat sich uns ein elektrischer Ofen, der als Heizkörper Silitstäbe enthielt, gut bewährt. Außerdem haben wir durch Vorschaltung eines Widerstandes Heizgrade beliebiger Stärke erreicht, so daß die Veraschung selbst nicht nur sehr rasch und vollständig, sondern auch ohne Verluste erfolgt.

Zur Fettbestimmung verwendeten wir das Verfahren von Kumagawa-Suto[1]). Die Analysen wurden, soweit es die Menge des vorhandenen Materials zuließ, doppelt ausgeführt. Im Prinzip beruht die Methode darauf, daß die Fette und fettähnlichen Körper mit Natronlauge verseift werden. Nach Ansäuern werden die Fettsäuren ausgeäthert und nach Verjagung des Äthers in einer zweiten Phase mit Petroläther aufgenommen. Sie kristallisieren nach dem Abdunsten des Petroläthers in schönen Drusen aus, werden bei 70° getrocknet und zur Wägung gebracht. Die Menge des Neutralfettes wurde durch Multiplikation mit dem Faktor 1,046 errechnet und als Gesamtfett bezeichnet.

Bei einiger Übung gibt diese Methode gut übereinstimmende Werte, so daß Prozentzahlen, die, berechnet auf das Trockengewicht um mehr als 2% differieren, sicher außerhalb der Fehlerquelle der Methodik liegen. Übrigens erkennt man gewöhnlich schon makroskopisch an der mehr oder minder klebrigen Beschaffenheit des Organpulvers die fettreichen Mäusegruppen.

Direkte Kohlehydratbestimmungen wurden nicht ausgeführt. Der annähernde Gehalt an diesem wurde aus der Differenz der Prozentzahlen für Fett, Eiweiß und Asche zu 100% ermittelt. In einzelnen Fällen bestimmten wir noch den Lipoidphosphor in Anlehnung an die bekannten Arbeiten von Bloor[2]).

5—10 g Organpulver werden zweimal mit je 200 ccm Äther-Alkoholgemisch je 4 Stunden auf dem Wasserbade gekocht. Dann wird filtriert,

1) Bioch. Zeitschr. 1908, Bd. 8, S. 212.

2) Journ. of biol. Chem. Bd. 22, S. 133 und Bd. 25, S. 577.

der Äther-Alkohol verjagt und der Rückstand 24 Stunden bei 60° C getrocknet. Letzterer wird nun mit wasserfreiem Äther sorgfältig ausgezogen, um zu vermeiden, daß anorganischer Phosphor mit aufgenommen wird. Nach erneuter Filtration wird der Äther abdestilliert, und der Rückstand mit einem Salpetersäure-Schwefelsäuregemisch verbrannt. Zum Schluß erfolgt die titrimetrische Bestimmung des Phosphors (P_2O_5) nach Neumann[1]). Die so erhaltenen Werte umfassen natürlich neben Lecithinphosphor noch anderen Lipoidphosphor, vor allem den des Kephalins. Wir haben aber bei der Diskussion diese Maximalwerte als Lecithinphosphor in Rechnung gestellt.

II. Die Zusammensetzung von Mäusen nach Phosphatidfütterung.

Wie wir bereits erwähnt haben, stammte das Mäusematerial aus verschiedenen Züchtungen, waren die einzelnen Tiere differenten Gewichtes und Alters. Es war dies in der Absicht durchgeführt, um ein Durchschnittsergebnis der Phosphatidstoffwechselwirkung zu erhalten. Denn auch das klinische Material, das zu einer Lecithinbehandlung herangezogen wird, ist heterogen zusammengesetzt, und eine Übertragung der experimentellen Ergebnisse vom Tier auf den Menschen, soweit eine solche überhaupt erlaubt ist, muß diesen Umstand berücksichtigen.

So war von vornherein eine gewisse Statistik unvermeidbar, um die Resultate der Stoffwechselversuche auf eine gesicherte Basis zu stellen. Vereinzelte Ansätze von Tieren gleichen Wurfes boten dasselbe Ergebnis wie das Durchschnittsbild der gesamten Versuchsreihen.

Um ferner die zu erwartenden normalen Schwankungen kennen zu lernen, haben wir bei jedem Versuch eine Kontrollgruppe mitangesetzt. Und es ist wichtig, gleich darauf hinzuweisen, daß in der Regel der Fettgehalt der Kontrollen unterhalb dem der Phosphatidtiere lag und nur in vereinzelten Ausnahmefällen gleich war. Erst diese Tatsache berechtigt uns, von einem positiven Einfluß der Phosphatide auf den Fettstoffwechsel zu sprechen.

In den ersten beiden Versuchen erhielten die Tiere als Zulage Lecithin ex ovo purissimum und Hydrocithin (Riedel).

Chemisch baut sich das Lecithin

$$\begin{array}{l} CH_2O \cdot CO \cdot C_{17}H_{35} \\ | \\ CHO \cdot CO \cdot C_{17}H \;.\;.\;.\;.\;.\;. \\ | \qquad\quad \diagup OCH_2 \cdot CH_2N(CH_3)_3 \\ CH_2O \cdot P \langle \; =O \qquad\quad \diagup \\ \qquad\qquad \diagdown \qquad\quad \diagup \\ \qquad\qquad\quad \diagdown O \diagup \end{array}$$

---

1) Zeitschr. f. phys. Chem. 1902/03, Bd. 37, S. 129; 1904/05, Bd. 43, S. 35.

aus zwei Fettsäuremolekülen, Glyzerinphosphorsäure und Cholin auf, indem im allgemeinen die eine Fettsäure Stearinsäure, die andere eine ungesättigte Säure mit 18 Kohlenstoffatomen ist.

Im Hydrocithin ist nun die doppelte Bindung der ungesättigten Säure abgesättigt, so daß diese um 2 Wasserstoffatome reicher wird. Diese scheinbar geringe Veränderung ist höchst bedeutsam für die physikalischen Eigenschaften der Substanz.

Ist das Lecithin ein halbspröder, klebriger Stoff, der an der Luft allmählich unter Wasseranziehung dickflüssig werden kann, so liegt im Hydrocithin ein weißes amorphes Pulver vor von indifferentem Geschmack, das sich monatelang trocken erhält, ohne klebrig zu werden. Man kann daher das Hydrocithin über längere Zeit hin ohne Widerwillen einnehmen, und das bedeutet für die therapeutische Verwendung zweifellos einen großen Vorteil, da im übrigen, wie unten auseinandergesetzt werden wird, der Stoffwechseleffekt der gleiche ist wie beim reinen Lecithin.

Versuch 1.

Gruppe I. 3 Mäuse: Kontrolle.
» II. 4 » : pro Maus pro Woche 0,1 g Lecithin ex ovo purissimum.
» III. 3 » : pro Maus pro Woche 0,1 g Hydrocithin.

Fütterungsdauer: 42 Tage.

Gruppe	Gewichtsveränderung in %	Feuchtgewicht in g	Berechnet auf feuchtes Gewicht in %				
			Wasser	Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Asche
I	+ 1	48,2	73,0	14,5	4,7	4,0	3,8
II	+ 16	58,2	71,7	14,4	7,3	3,4	3,9
III	+ 31	43,95	70,8	14,1	7,3	3,1	3,7

Gruppe	Trockengewicht in g	Berechnet auf Trockengewicht in %			
		Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Asche
I	13,0	53,9	18,3	13,8	14,2
II	16,55	50,3	24,9	12,7	13,8
III	12,95	48,2	24,9	14,1	12,8

Aus Versuch 1 ergibt sich, daß eine 6wöchige Lecithin- bzw. Hydrocithinfütterung, 0,1 g pro Maus pro Woche, imstande ist, das Körpergewicht von weißen Mäusen gegenüber den Kontrollen nicht unerheblich zu vermehren. Vor allem aber fällt die Zunahme des

absoluten wie prozentualen Fettgehaltes der Tiere auf, während der prozentuale Eiweißgehalt vermindert erscheint. Bei der Berechnung auf das feuchte Gewicht gleichen sich die Differenzen im Eiweißgehalt aus, weil die Phosphatidtiere weniger Wasser enthielten als die Kontrollen, während die Fettdifferenzen bestehen bleiben. Es sei hier bemerkt, daß Gürber[1]) durch Hydrocithinfütterung an weißen Mäusen ebenfalls eine Gewichtszunahme feststellen konnte.

Sehen wir nun, gestützt auf die Zahl der Versuche, die Zusammensetzung der Kontrollgruppe jedesmal als die Norm an, so errechnet man überschlagsweise die absolute Menge des angesetzten Fettes folgendermaßen. Gruppe I und III des Versuches 1 sei als Beispiel genommen:

Gruppe	Trockengewicht am Ende des Versuches in g	Gewichtszunahme in %	Fettgehalt der Trockensubstanz in %
I	13,0	1	18,3
III	12,95	31	24,9

Gruppe III hätte ohne Gewichtszunahme etwa 9,9 g Trockenrückstand ergeben und in diesem Falle 0,65 g Fett angesetzt.

Die Gewichtszunahme an Trockensubstanz beträgt etwa 3,0 g, auf die 24,9 % Fettgehalt entfallen. Dies gibt 0,75 g Fett. Also ist der Gesamtfettansatz bei dieser Gruppe absolut genommen auf etwa 1,4 g zu veranschlagen. Wir kommen auf diesen Punkt später noch einmal zurück.

In einem zweiten Versuch konnte wiederum durch Lecithin und Hydrocithin ein Fettansatz erzielt werden.

Versuch 2.

Gruppe I. 2 Mäuse: Kontrolle.
» II. 3 » : 0,1 g Lecithin pro Maus pro Woche.
» III. 3 » : 0,1 g Hydrocithin pro Maus pro Woche.

Fütterungsdauer: 36 Tage.

Gruppe	Gewichtsveränderung in %	Feuchtgewicht in g	Berechnet auf feuchtes Gewicht in %				
			Wasser	Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Asche
I	— 1	26,3	71,9	15,8	5,8	2,3	4,2
II	+ 34	49,1	68,6	15,9	8,9	2,7	3,9
III	+ 35	44,8	67,8	15,5	9,5	3,4	3,8

1) Münch. med. Wochenschr. 1917, S. 707.

Gruppe	Trockengewicht in g	Berechnet auf Trockengewicht in %			
		Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Asche
I	7,4	56,0	20,6	8,6	14,8
II	15,4	50,6	28,5	8,3	12,6
III	14,4	51,1	29,5	7,6	11,8

Ein Unterschied in der Stoffwechselwirkung des Lecithins und Hydrocithins scheint also nicht zu bestehen; beide führten in den mitgeteilten Versuchen zu einer Fettablagerung und Gewichtszunahme.

Dieser Effekt tritt nun nicht immer ein. Und es sei daher Versuch 3 mitgeteilt, in dem die Hydrocithinfütterung ganz versagt hat (ein Fall von sechs Ansätzen) und Lecithin nur den Fettansatz förderte. Auffallend ist der Befund bei Zulage von Phytocithin. Diese Substanz, die äußerlich dem Eierlecithin gleicht, ist ein aus Pflanzen gewonnenes Lecithin. Seine Wirksamkeit steht gerade an der Grenze. Um aber Trugschlüsse zu vermeiden, haben wir alle derartige Grenzfälle als negativ bezeichnet. Doch sind zu einem entgültigen Urteil über das Phytocithin noch weitere Versuche erwünscht.

Versuch 3.

Grugpe I. 5 Mäuse: Kontrolle.
» II. 5 » : Diese Gruppe erhielt 4 Wochen lang 0,1 g Lecithin, weitere 4 Wochen lang 0,2 g Lecithin pro Maus pro Woche.
» III. 5 » : 0,1 g Hydrocithin pro Maus pro Woche.
» IV. 5 » : 0,1 » Phytocithin » » » »

Fütterungsdauer: 56 Tage.

Gruppe	Gewichtsveränderung in %	Feuchtgewicht in g	Berechnet auf feuchtes Gewicht in %				
			Wasser	Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Asche
I	+ 7	70,2	73,4	14,8	4,7	3,5	3,6
II	— 6	62,4	71,1	14,7	7,0	3,5	3,7
III	+ 3	75,3	72,4	14,9	5,1	4,6	3,0
IV	+ 11	67,55	72,6	14,5	5,4	4,3	3,2

Gruppe	Trockengewicht in g	Berechnet auf Trockengewicht in %				Lipoidphosphor als P_2O_5 in mg pro Maus im Durchschnitt
		Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Asche	
I	18,7	55,4	17,8	13,0	13,8	3,4
II	18,0	50,8	24,2	12,1	12,9	5,9
III	20,8	54,2	18,6	16,5	10,7	3,2
IV	18,5	52,9	19,7	15,9	11,5	4,7

Auf die Deutung der Lipoid-Phosphorzahlen soll später eingegangen werden.

Schließlich beobachtet man noch eine dritte Form der Lecithin-Stoffwechselwirkung, wobei nur eine Gewichtsvermehrung auftritt ohne daß der Fettgehalt der Tiere eine Änderung erfährt (Versuch 4). In diesem Ansatz lieferte eine Fütterung mit synthetischem Lecithin[1]) keinen nennenswerten Ausschlag. Das synthetische Lecithin stellt eine weiße, amorphe Substanz dar, enthält keine ungesättigte Fettsäure und ist also besser dem Hydrocithin parallel zu setzen. Nach der Mitteilung seines Entdeckers besitzt es folgende Konstitutionsformel:

$$O = P \begin{cases} O \cdot C_3H_5(O \cdot CO \cdot C_{17}H_{35})_2 \\ O—C_2H_4 \\ O—N(CH_3)_3 \end{cases}$$

Versuch 4.

Gruppe I. 3 Mäuse: Kontrolle.
» II. 3 » : 0,1 g Hydrocithin pro Maus pro Woche.
» III. 3 » : 0,1 g synthetisches Lecithin pro Maus pro Woche.

Fütterungsdauer: 37 Tage.

Gruppe	Gewichtsveränderung in %	Trockengewicht in %	Wassergehalt in %	Fett in % auf feuchtes Gewicht berechnet	Fett in % auf Trockengewicht berechnet
I	+ 2	11,8	71	6,2	21,3
II	+ 15	12,85	72	6,0	21,3
III	+ 7	11,75	72	6,1	21,4

Wenn ich nun die beobachtete Stoffwechselwirkung der Phosphatide zusammenfasse, so nehme ich zugleich Bezug auf das gesamte vorliegende Material. Da aber zum Teil die übrigen Versuche unter anderer Fragestellung unternommen worden sind, werden diese im einzelnen weiter unten ausführlich mitgeteilt. Im ganzen untersuchten wir folgende Präparate:

1) Herrn Dr. A. Grün (Außig), der kürzlich eine Synthese des Lecithins aus Distearin bzw. Stearinsäure, Cholin und Phosphorpentoxyd durchgeführt hat, sei für die freundliche Überlassung des Präparates auch an dieser Stelle bestens gedankt (Zeitschr. f. angew. Chem. 1923, Bd. 36, S. 514).

1. Lecithin ex ovo purissimum[1]),
2. Hydrocithin,
3. Gehirnlecithin,
4. Phytocithin,
5. synthetisches Lecithin,
6. Gehirn-Ätherextrakt eines Pferdes.

Zulagen von synthetischem Lecithin und ebenso von Phytocithin bleiben auf die Zusammensetzung der Tiere ohne Einfluß.

Fügt man dagegen Lecithin, Hydrocithin, Gehirnlecithin oder Gehirn-Ätherextrakt der Nahrung zu, so steigt das Körpergewicht an oder es tritt eine Fettablagerung ein.

Nicht selten, in etwa der Hälfte der Fälle, kombinieren sich beide Stoffwechselwirkungen. Die Übersicht über die Gesamtergebnisse bringt nachstehende Tabelle.

Fütterungszulage	Gewichts-zunahme	Fett-ablagerung	Gewichtszunahme und Fettablagerung	Kein Effekt
Lecithin	2×	—	3×	1×
Hydrocithin	—	1×	3×	1×
Gehirnlecithin	—	—	1×	—
Gehirn-Ätherextrakt .	—	2×	—	—
Phytocithin	—	—	—	2×
Synthetisches Lecithin	—	—	—	1×

Daß wir tatsächlich berechtigt sind, von einem spezifischen Einfluß der Phosphatide auf den Fettstoffwechsel zu sprechen, beweist die Tatsache, daß bei dem von verschiedenen Orten stammenden Material in 10 Fällen von 14 Ansätzen eine Fettablagerung nachweisbar war. Nehmen wir noch die gewichtsvermehrende Wirkung der Phosphatide hinzu, so erhöht sich der Prozentsatz der positiven Versuche auf nahezu 86 %. Das wichtigste aber scheint uns zu sein, daß der Gewichtsansatz nun vorwiegend auf eine Fettablagerung bezogen werden kann, und daß der Eiweißansatz, wenn überhaupt, so nur in geringem Umfange sich im Gesamtbilde der Zusammensetzung der Mäuse Geltung verschafft.

Die Behauptung Robertsons[2]), daß Fütterung mit Lecithin an weißen Mäusen keine Zunahme des Körpergewichtes bedingt, konnte nur in einem Falle gegenüber 5 positiven wiedergefunden werden.

---

1) Für die freundliche Überlassung der Präparate 1—4 sei der Fi ma J. D. Riedel, A.-G., Berlin auch an dieser Stelle bestens gedankt.

2) a. a. O.

Es bewahrheitet sich hier, wie so oft bei biologischen Experimenten, die Tatsache, daß Unterschiede der Rasse, des Alters, Gewichtes und vielleicht auch der individuellen Konstitution jedes einzelnen Tieres wechselnde Resultate bedingen können. Im allgemeinen aber ist die Fettablagerung nach Lecithinfütterung als bewiesen anzusehen.

III. Der Fettstoffwechsel unter dem Einfluß einer Phosphatidfütterung.

Ehe wir auf die schwierige Frage eingehen, welcher Chemismus der Fettspeicherung zugrunde liegt, müssen einige Einwände kurz erledigt werden. Wir bestimmen das Gesamtfett durch Wiegen der Fettsäuren nach der Verseifung mit Natronlauge. Dadurch aber werden auch die Phosphatide mitverseift, deren Fettsäuren gewogen und als Körperfett in Rechnung gestellt. Es war nun möglich, daß das angesetzte Fett zum größten Teil durch abgelagertes Phosphatid aus der Nahrungszulage vorgetäuscht wird.

Diese Frage hängt eng zusammen mit der nach dem Schicksal des Lecithins im Tierkörper überhaupt. Im allgemeinen haben die Versuche in vivo und in vitro gelehrt, daß das Lecithin partiell durch die Magen- bzw. Darmfermente in seine Bestandteile zerlegt wird (Bokay[1]), Nesbitt[2]), P. Mayer[3]), Kutscher und Lohmann[4]), Coriat[5]), Schumoff-Simanowski und Sieber[6]), Clementi[7]), Brugsch und Masuda[8])).

Da aber Stassano und Billon[9]) nach oraler Lecithinzufuhr unverändertes Lecithin im Chylus nachgewiesen haben, müssen wir annehmen, daß das Lecithin zum Teil unverändert resorbiert bzw. seine Zerfallsprodukte jenseits der Darmwand zusammengefügt werden, um so mehr, als auch Hamill[10]) nach oraler Zufuhr von Lecithin eine Zunahme des ätherlöslichen Phosphors im Chylus nachweisen konnte; denn auf dem Lymphwege, nicht durch die Pfortader, gelangt das Lecithin in den allgemeinen Kreislauf und wird in den verschiedenen Organen abgelagert. Besonders reichlich speichert

1) Zeitschr. f. phys. Chem. 1877, Bd. 1. S. 157.
2) Americ. Journ. Phys. 1899, 2, VIII. — Journ. of exp. Med. 1899, Bd. 4, S. 1.
3) Berl. klin. Wochenschr. 1905, S. 1102.
4) Zeitschr. f. phys. Chem. 1903, Bd. 39, S. 159 und 313.
5) Americ. Journ. Phys. 1904, Bd. 12, S. 353.
6) Zeitschr. f. phys. Chem. 1906, Bd. 49, S. 50.
7) Arch. di fisiol. 1910, Bd. 8, S. 399.
8) Zeitschr. f. exp. Path. 1911, Bd. 8, S. 617.
9) Compt. rend. Soc. de biol. 1903, Bd. 55, S. 482 und 924.
10) Journ. of Physiol. 1906/07, Bd. 35, S. 151.

nach Franchini[1]) die Leber das Lecithin, weniger der Muskel, gar nicht das Gehirn, während Salkowski[2]) eine Ablagerung von Gehirnphosphatiden im Zentralnervensystem nach ihrer Verfütterung fand.

Wir haben deshalb auch den Lipoidphosphor in der oben angegebenen Weise bestimmt, und es ergab sich, wie a priori vermutet, daß die Menge des abgelagerten Lipoides die Größe des Fettansatzes nicht erklären kann (s. Versuch 3, Gruppe II und Versuch 5, Gruppe II und IV).

So berechnen wir im Versuch 5, Gruppe II bei einem Trockengewicht von 18,3 g für die Kontrolle und von 15,3 g für die mit Hydrocithin gefütterte Gruppe einen Fettansatz für die letztere von etwa 1,0 g, während das Plus an abgelagertem Lipoidphosphor etwa 0,1 g Phosphatid entsprechen würde. Dabei ist zu berücksichtigen, daß unsere Phosphorzahlen vor allem auch den Phosphor des Kephalins in sich fassen, das den Hauptvertreter der Phosphatidkörper im Gehirn darstellt.

Versuch 5.

Gruppe I. 4 Mäuse: Kontrolle.
» II. 3 » : 0,1 g Hydrocithin pro Maus pro Woche.
» III. 4 » : 0,1 » Phytocithin » » » »
» IV. 4 » : 0,1 » Gehirn-Ätherextrakt pro Maus pro Woche.

Fütterungsdauer: 42 Tage.

Gruppe	Gewichtsveränderung in %	Feuchtgewicht in g	Berechnet auf feuchtes Gewicht in %				
			Wasser	Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Asche
I	+ 8	59,3	69,2	14,4	9,3	3,5	3,6
II	+ 23	46,8	67,3	15,5	10,9	3,0	3,3
III	+ 10	58,2	67,4	15,5	10,3	3,5	3,3
IV	+ 8	61,4	68,0	14,9	11,3	2,4	3,4

Gruppe	Trockengewicht in g	Berechnet auf Trockengewicht in %				Lipoid-P als P_2O_5 in %	Lipoid-P als P_2O_5 in mg Durchschnitt pro Maus
		Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Asche		
I	18,3	46,6	30,2	11,5	11,7	0,154	7,0
II	15,3	47,3	33,2	9,2	10,2	0,261	13,3
III	19,1	47,1	32,4	10,4	10,1	0,201	10,1
IV	19,6	46,6	35,3	7,3	10,8	0,201	9,9

1) Bioch. Zeitschr. 1907, Bd. 6, S. 210.
2) Ebenda 1913, Bd. 51, S. 407.

Eine weitere Möglichkeit zur Erklärung der Fettspeicherung war die, daß das angesetzte Fett aus dem verfütterten Lecithin stammt, indem die beiden Bausteine der Phosphatide, das Glyzerin und die Fettsäuren, im Organismus zu Fett synthetisiert und als solches abgelagert werden. Aus der vermehrten Phosphorausscheidung im Harn nach Lecithinfütterung schließt man mit Recht auf einen relativ schnellen Abbau des Lipoides im Organismus. Für das Hydrocithin ist das gleiche kürzlich von Gürber[1]) nachgewiesen worden.

Da wir aber nicht wissen, ob auch das Glyzerin und die Fettsäuren des Phosphatidmoleküls alsbald aufoxydiert werden, müssen wir die Möglichkeit diskutieren, daß das Mehrfett direkt aus dem verfütterten Lecithin stammt.

Zur Entscheidung dieser Frage erhielten Mäuse ganz geringe Lecithinzulagen, 0,025 g pro Maus pro Woche. Auch dann trat der Effekt quoad Fettablagerung ein. Der Versuch 6 beweist fernerhin, daß die den gereichten Lecithinmengen entsprechenden Schweinefett- und Glyzerinphosphorsäurezulagen wirkungslos sind

Versuch 6.

Gruppe I. 4 Mäuse: 0,1 g Schweinefett pro Maus pro Woche. Kontrolle.
» II. 4 » : 0,022 g glyzerinphosphorsaures Natrium pro Maus pro Woche.
» III. 4 » : 0,025 g Lecithin pro Maus pro Woche.
» IV. 4 » : 0,1 g Hydrocithin pro Maus pro Woche.
» V. 4 » : 0,1 g Gehirn-Ätherextrakt pro Maus pro Woche.
» VI. 4 » : 0,1 g Gehirnlecithin pro Maus pro Woche.

Fütterungsdauer: 54 Tage.

Gruppe	Gewichtsveränderung in %	Feuchtgewicht in g	Berechnet auf feuchtes Gewicht in %		
			Wasser	Eiweiß	Fett
I	+ 10	57,4	71,3	13,4	5,9
II	+ 11	55,3	70,0	15,5	6,5
III	+ 29	61,4	70,4	15,4	8,1
IV	+ 19	56,0	72,1	15,1	6,1
V	+ 9	51,7	73,9	12,5	7,6
VI	+ 19	43,6	70,2	15,1	8,6

Gruppe	Trockengewicht in g	Berechnet auf Trockengewicht in %	
		Eiweiß	Fett
I	16,45	52,8	20,4
II	16,6	51,6	21,5
III	18,2	52,1	27,4
IV	15,6	54,3	21,8
V	13,5	47,8	29,1
VI	13,0	50,7	28,8

1) a. a. O.

Nehmen wir zur Überschlagsrechnung Gruppe III dieses Versuches, so hat diese Gruppe im Laufe von 54 Tagen insgesamt 0,77 g Lecithin erhalten. Da das Lecithin 2 Fettsäuremoleküle, das Körperfett aber deren 3 besitzt, müssen, wenn durch Umlagerung aus Lecithin Körperfett entstehen soll, 3 Molekülen Lecithin 2 Moleküle Fett entsprechen. Für unseren Fall würden also aus 0,77 g Lecithin 0,59 g Fett gebildet werden können. Die Menge des angesetzten Fettes beträgt aber ungefähr 1,9 g, also mehr als das dreifache des in Lipoidform verfütterten Fettes.

Ein weiterer Beweis für die Richtigkeit dieses Befundes wurde durch Kaninchenversuche erbracht (Versuch 7). Hier ist die Fettablagerung noch auffallender und kann ebenfalls durch das aufgenommene Phosphatid bei weitem nicht gedeckt werden. Wir finden also, daß beim Kaninchen die gleichen Stoffwechselwirkungen der Phosphatide in bezug auf Gewichts- und Fettansatz bestehen wie bei den weißen Mäusen.

Versuch 7.

Nr. I. Kaninchen, 600 g Gewicht.
» II. » 500 » » 1,0 g Hydrocithin pro Woche. Tier I und II stammen von einem Wurf.

Fütterungsdauer: 103 Tage.

Nr. III. Kaninchen, 740 g Gewicht. 1,0 g Hydrocythin pro Woche.
» IV. » 1040 » » 1,0 » Lecithol (Riedel) pro Woche.
» V. » 640 » » 1,0 » » » » »

Fütterungsdauer: 37 Tage.

Nr.	Gewichts-veränderung in %	Fett auf feuchtes Gewicht berechnet in %	Fett[1]) auf Trocken-substanz berechnet in %	Lipoid-P als P_2O_5 in % in der Trocken-substanz	Bemerkungen
I	+ 112	6,6	26,8	0,099	—
II	+ 152	9,9	33,2	0,103	—
III	+ 57	8,3	27,7	0,115	Nach 37 Tagen hatte Kontrolle I eine Gewichtszunahme von 21% erzielt.
IV	+ 33	9,7	29,4	0,112	
V	+ 98	9,3	30,7	0,118	

1) Schon makroskopisch erwiesen sich die Tiere II—V fettreicher als die Kontrolle I. Die Aufarbeitung geschah wie bei den Mäusen. Da aber die Zerkleinerung und Pulverisierung des Trockenrückstandes wegen der starken Knochen nicht in dem wünschenswerten Maße gelang, wurde von Stickstoff- und Aschenanalysen Abstand genommen und die Fettzahlen durch dreimalige Analyse mit je 8—12 g Trockensubstanz der Kaninchen erhärtet.

Nr.	Trocken-gewicht in g	Absolutes Gesamtfett in g	Eventualfett aus dem verfütterten Hydrocithin in g	Angesetztes Fett in g	Ungedecktes Fett in g
I	303	71,2	—	—	—
II	286,8	95,3	9,2	31,5	22,3

Ein zweiter Phosphatidfütterungsversuch an vier jungen Kaninchen, die von einem Wurfe stammten, bot prinzipiell das gleiche Ergebnis wie der erste. Wiederum nahmen die Lecithintiere schneller an Gewicht zu, und die chemische Aufarbeitung der Tiere ergab, daß sie mehr Fett enthielten als die Kontrollen.

Versuch 8.

Gruppe I. 2 Kaninchen: 880 g und 640 g Gewicht. Kontrolle.
» II. 2 » 680 » » 620 » Gewicht erhielten pro Tier $4^1/_2$ Wochen lang pro Woche 1 g Hydrocithin, weitere $6^1/_2$ Wochen pro Woche 2 g Lecithin.

Fütterungsdauer: 78 Tage.

Gruppe	Gewichts-veränderung in %	Wasser-gehalt in %	Fettgehalt des Trockenrückstandes in %
I	+160	75,2	20,6
II	+194	74,2	26,2

Die Fütterungsversuche an den Kaninchen stützen unsere eingangs geäußerte Anschauung, daß die Phosphatide eine spezifische Einwirkung auf den Fettansatz besitzen. Dafür spricht auch noch ein Befund von Morgan, Beyer und Fingerling[1]), die die Milch- und Fettproduktion von Schafen und Ziegen durch Lecithingaben steigern konnten.

IV. Der Chemismus des Fettansatzes.

Es erhob sich nun weiterhin die schwierige Frage, welcher Chemismus dem Fettansatz zugrunde liegt. Rein theoretisch bestehen eine Reihe von Möglichkeiten, die im folgenden erörtert werden sollen.

Zunächst käme eine erhöhte Resorption und bessere Ausnutzung der Nahrungsfette unter dem Einfluß des Lecithins in Frage, so daß ein Überschuß von Fett in den Organen abgelagert werden kann.

In einer Reihe von Arbeiten haben allerdings Kalaboukoff und Terroine[2]) immer wieder betont, daß das Lecithin die Fett-

1) Landwirtsch. Vers. Stat. 1906, Bd. 64, S. 93.

2) Compt. rend. Soc. de biol. 1907, Bd. 63, S. 372, 617, 664; 1907, Bd. 66, S. 176. Bioch. Zeitschr. 1911, Bd. 35, S. 506.

spaltung nicht fördert. Doch stehen diesen Angaben die Untersuchungen von Moore und Parker[1]), Loevenhart und Souder[2]), Hewlett[3]) Küttner[4]) und Usuki[5]) gegenüber, nach denen zweifellos das Lecithin nicht nur das Lösungsvermögen der Fette und Seifen vermehrt, sondern auch die Fettspaltung und -resorption im Darmkanal erheblich fördert.

Allein zur Erklärung der von uns beobachteten Fettablagerung genügt diese Tatsache nicht. Denn wenn man eine Gruppe von Mäusen mit Lecithin, eine andere mit der entsprechenden Menge von reinem Schweinefett füttert, so enthalten, wie Versuch 6 zeigt, die Phosphatidmäuse prozentual mehr Fett als die Kontrolle.

Es müssen also noch andere Momente dabei im Spiele sein. Wir dachten an die Möglichkeit einer Hemmung der Fettoxydation oder einer vermehrten Neubildung von Fetten aus Kohlenhydraten. Kompliziert wird die Analyse dieses Vorganges dadurch, daß die Fettspeicherung erst im Laufe von Wochen manifest wird und pro die nur kleine Ausschläge nach der einen oder anderen Seite hin zu erwarten sind.

Der erste Schritt zur Oxydation der Glycerinester ist wohl ihre Spaltung. Wir haben daher den Lipasegehalt des Blutes und der Leber von Kaninchen nach Darreichung von 6—8 g Lecithin untersucht. 6—8 Stunden später, zu einer Zeit also, wo bereits der größte Teil des Lecithins resorbiert ist, findet man die Menge der lipolytischen Fermente in den erwähnten Organen unverändert.

Ein weiterer Weg, der über eine eventuelle Hemmung der Fettoxydation Aufschluß geben kann, ist der Gaswechselversuch. Dazu benutzten wir den von Kestner[6]) angegebenen Respirationsapparat für kleine Tiere. Er besteht aus einem geschlossenen System, in dem ein bestimmtes Luftvolumen kreist. Der Apparat ist in einem heizbaren Wasserkasten aufgestellt und nur das Manometer sowie die Pumpe befinden sich außerhalb. Auf diese Weise ist eine gleichmäßige Erwärmung der im System kreisenden Luft gewährleistet. Die vom Versuchstier produzierte Kohlensäure wird in einem Natronkalkturm adsorbiert, während durch den Verbrauch von Sauerstoff ein Unterdruck entsteht, der an dem Manometer sichtbar wird.

---

1) Proc. Roy. Soc. of London 1901, Bd. 68, S. 64.

2) Journ. of biol. chem. 1906/07, Bd. 2, S. 415.

3) John Hopkins Hosp. Bull. 1905, Bd. 16, S. 20.

4) Zeitschr. f. phys. Chem. 1907, Bd. 50, S. 472.

5) Arch. f. exp. Path. 1910, Bd. 63, S. 270.

6) Zeitschr. f. phys. Chem. 1910, Bd. 69, S. 89; siehe auch Joel, Ebenda 1919, Bd. 107, S. 231.

Nr.	Datum	Gewicht in g	O_2-Verbrauch reduziert auf 0° und 760 mm Hg pro 100 g in ccm	Datum	Gewicht in g	O_2-Verbrauch reduziert auf 0° und 760 mm Hg pro 100 g in ccm	Datum	Gewicht in g	O_2-Verbrauch reduziert auf 0° und 760 mm Hg pro 100 g in ccm	Bemerkungen
1	22. IV.	17,0	276	25. IV.	17,9	274	21. V.	17,6	273	Kontrolle
2	15. IV.	23,1	243	—	—	—	21. V.	20,1	275	
3	15. IV.	16,3	279	—	—	—	20. V.	16,7	289	
4	16. IV.	16,1	271	23. IV.	17,5	286	20. V.	21,3	303	erhalten ab 23. IV. 0,1 g Lecithin pro Maus pro Woche
5	16. IV.	13,1	308	23. IV.	15,6	286	13. V.	15,4	291	
6	16. IV.	16,8	277	23. IV.	16,6	291	13. V.	14,7	269	
7	17. IV.	17,5	251	24. IV.	17,8	248	20. V.	20,8	271	erhalten ab 24. IV. 0,1 g Hydrocithin pro Maus pro Woche.
8	17. IV.	14,9	329	24. IV.	17,8	335	20. V.	19,8	342	

Läßt man nun aus einer Maßbürette solange Wasser in das System einfließen, bis der Druckausgleich erreicht ist, so gibt die verbrauchte Wassermenge in ccm den veratmeten Sauerstoff an.

Wie die vorstehende Tabelle lehrt, erfahren die Sauerstoffzahlen von Mäusen im Laufe einer längeren Lecithin- bzw. Hydrocithinfütterungsperiode keine Änderung. Unsere Ergebnisse stehen hier in Übereinstimmung mit den Angaben Gürbers[1]), der an hydrocithingefütterten Mäusen dasselbe fand (s. Tabelle S. 202).

Berücksichtigen wir den Umstand, daß die Gaswechselwerte bei Mäusen von Tag zu Tag bis etwa 10% schwanken können, so kommen wir zu dem Schluß, daß kein Anhaltspunkt für eine Hemmung der Fettoxydation durch Lecithin sich ergeben hat.

Dies ist um so verständlicher, als man ja nach den Untersuchungen von Thunberg[2]), Warburg und Meyerhof[3]), Lange und Lawaczek[4]) dem Lecithin die Rolle eines Sauerstoffakzeptors bei der Zellatmung zuschreibt.

Findet aber nach Phosphatidzufuhr eine nennenswerte Umwandlung von Kohlehydraten in Fette statt, so war zu hoffen, daß die Phosphatide bei fettloser bzw. fettarmer Kost in üblicher Weise wirken. Deshalb wurden noch weitere Versuche durchgeführt.

Als fettfreie Nahrung benutzten wir, ähnlich wie Röhmann[5]), ein Gemisch aus einfachen Nahrungsstoffen, denen wir Vitamine in Form von Hefe und »Rubio[6])« zusetzten. Die lecithingefütterten Tiere zeigten dann keinen Fettansatz. Fügt man etwa $^1/_3$ der in der Normalkost enthaltenen Fettmenge der fettfreien Diät hinzu, so bleibt auch dann der Erfolg aus.

Versuch 9.

Gruppe I. 4 Mäuse: Kontrolle. Erhalten neben fettfreier Kost:

0,1 g Laevurinose-Blaes
0,1 » Rubio
} pro Maus pro Woche.

Gruppe II. 4 Mäuse. Erhalten neben fettfreier Kost:

0,1 g Laevurinose-Blaes
0,1 » Rubio
0,1 » Lecithin
} pro Maus pro Woche.

Fütterungsdauer: 18 Tage.

---

1) a. a. O.
2) Skand. Arch. Physiol. 1911, Bd. 24, S. 90.
3) Zeitschr. f. Phys. Chem. 1913, Bd. 85, S. 412.
4) Ebenda 1923, Bd. 125, S. 248.
5) Bioch. Zeitschr. 1914, Bd. 64, S. 30.
6) »Rubio« ist ein Mohrrübenextrakt (nach Prof. Aron) Chem. Werke Rudolstadt i. Th.

Fettfreie Kost:

10 g Kasein (Hammarsten)
3 Weißeier
2 g Kaseineisen
20 » Kartoffelstärke
20 » Kartoffelstärke mit Speicheldiastase verdaut
90 » Weizenstärke
5 » Traubenzucker
3 » Salze
5 » Backpulver

} werden zu einem Kuchen verbacken, davon für jede Gruppe ad libitum.

Die Salze bestanden nach Angabe von **Röhmann** aus einem Gemisch von 10 g phosphorsaurem Kalk, 40 g saurem phosphorsaurem Kalium, 20 g Natriumchlorid, 15 g zitronensaurem Natrium, 8 g zitronensaurem Magnesium und 8 g milchsaurem Calcium.

Gruppe	Gewichtsveränderung in %	Feuchtgewicht in g	Berechnet auf feuchtes Gewicht in %				
			Wasser	Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Asche
I	—11	44,8	70,8	15,1	5,6	4,4	4,1
II	— 7	42,7	70,0	17,3	5,5	2,7	4,5

Gruppe	Trockengewicht in g	Berechnet auf Trockengewicht in %				Lipoidphosphor als P_2O_5 in mg pro Maus Trockengewicht Durchschnitt.
		Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Asche	
I	13,4	50,6	18,7	16,9	13,8	8,9
II	12,9	57,2	18,2	9,7	14,9	13,1

Versuch 10.

Gruppe I. 3 Mäuse: Kontrolle. Erhalten neben fettfreier Kost:

0,2 g Schweinefett
0,1 » Laevurinose-Blaes
0,1 » Rubio

} pro Maus pro Woche.

Gruppe II. 3 Mäuse. Erhalten neben fettfreier Kost:

0,2 g Schweinefett
0,1 » Laevurinose-Blaes
0,1 » Rubio
0,1 » Hydrocithin

} pro Maus pro Woche.

Fütterungsdauer: 21 Tage.

Gruppe	Gewichtsveränderung in %	Feuchtgewicht in g	Berechnet auf feuchtes Gewicht in %				
			Wasser	Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Asche
I	—17	36,7	69,2	15,9	6,9	3,8	4,2
II	—15	41,45	69,7	15,7	6,6	3,6	4,4

Gruppe	Trockengewicht in g	Berechnet auf Trockengewicht in %			
		Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Asche
I	11,1	52,4	23,0	10,7	13,9
II	12,5	52,1	22,0	12,5	13,4

Gegen diese eben beschriebenen Versuche ist von vornherein einzuwenden, daß sie mit künstlichen Nahrungsgemischen durchgeführt sind, die den natürlichen nicht voll gleichwertig sind. Zwar bleiben die Tiere bei dieser Nahrungszusammensetzung am Leben, aber sie nehmen trotz reichlichem Futter kontinuierlich an Gewicht ab.

Wir haben deshalb in weiteren Versuchen eine fettarme Nahrung in Form von Semmel und Wasser verabreicht, dazu die gewünschten Phosphatidzulagen. Dabei halten sich die Mäuse auf annähernd gleichem Gewicht.

Es zeigte sich nun, daß bei einer solchen fettarmen Kost die Phosphatidtiere nach 35tägiger Fütterung eine wesentliche Fettablagerung aufweisen können (Versuch 12). Da die Mäuse nur Semmel bekamen, die nahezu fettlos waren, müssen wir zur Deutung dieses Befundes wohl annehmen, daß tatsächlich der Fettansatz mit auf einer Mehrbildung von Fett aus Kohlehydraten beruht. Jedenfalls ist das Nahrungsfett allein nicht ausreichend, die Fettablagerung im Tier nach chronischer Phosphatidfütterung zu erklären.

Versuch 11.

Gruppe I. 4 Mäuse: Kontrolle.
» II. 4 » : 0,1 g Hydrocithin pro Maus pro Woche.
Kost: Semmel und Wasser.
Fütterungsdauer: 18 Tage.

Gruppe	Gewichtsveränderung in %	Wassergehalt in %	Berechnet auf Trockengewicht in %			
			Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Asche
I	+5	67,2	46,5	33,4	8,8	11,3
II	+4	—	46,9	33,0	9,4	10,7

Fassen wir die Ergebnisse aller Versuche zusammen, so ist zu sagen, daß Phosphatidzufuhr bei Mäusen und Kaninchen eine Fettablagerung hervorruft. Die von Usuki und anderen Autoren nachgewiesene Steigerung der Fettresorption durch Lecithin reicht aber unseres Erachtens nicht aus, den Fettansatz restlos zu erklären.

Versuch 12.

Gruppe I. 3 Mäuse: Kontrolle.
» II. 3 » : 0,1 g Hydrocithin pro Maus pro Woche.
Kost: Semmel und Wasser.
Fütterungsdauer: 35 Tage.

Gruppe	Gewichts-veränderung in %	Feucht-gewicht in g	Berechnet auf feuchtes Gewicht in %				
			Wasser	Eiweiß	Fett	Kohle-hydrate	Asche
I	+12	48,3	69,1	15,4	7,6	4,3	3,5
II	+12	51,1	65,8	15,1	12,7	2,9	3,5

Gruppe	Trocken-gewicht in g	Berechnet auf Trockengewicht in %			
		Eiweiß	Fett	Kohlehydrate	Asche
I	14,9	50,1	24,6	13,7	11,5
II	17,5	44,0	37,3	8,4	10,3

Vielmehr scheint durch die Phosphatide die Bildung von Fett aus Kohlehydraten angeregt zu werden.

In der Literatur finden wir wiederholt Angaben, die eine gewisse Beziehung zwischen Fettstoffwechsel und Phosphatiden annehmen. Loew[1]) hat als erster die Anschauung vertreten, daß durch die Überführung von Fettkörpern in Lecithin die höheren Fettsäuren in löslicher Form dem Protoplasma zum Verbrauch angeboten werden. Nachdem letztere oxydiert sind, treten neue Fettsäuren in den Lecithinkomplex ein. Und so dient dasselbe Glyzerinphosphorsäuremolekül gewissermaßen als Vehikel für die Fettsäuren bei ihrer Oxydation.

Man stützt diese Theorie auf Befunde wie den von Reicher[2]), der durch Fütterung von lecithinfreien Fetten und bei der Durchströmung der überlebenden Leber mit Blut und Triolein eine Zunahme des Lecithins im Blute fand. Auch Bloor[3]) kommt auf Grund seiner Erfahrungen zu dem Schluß, daß »lecithin takes probably an active part in fat metabolism as the first stage trough which the fats pass in their utilisation by the organism«.

1) Biol. Zentralbl. 1891, Bd. 11, S. 269. »The Physiological Role of Mineral Nutrients«, U. S. Dept. Agr. Div. Vegetable Physiol. and Path. Bul. 1899, Bd. 18.
2) Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1911, Bd. 28, S. 327.
3) Journ. of biol. chem. 1916, Bd. 24, S. 447; Bd. 25, S. 577.

Ob zwischen dieser Theorie und unserem Befunde, daß eine chronische Lecithinüberschwemmung des Organismus eine Fettablagerung herbeiführt, eine Beziehung besteht, ist vorläufig noch nicht zu entscheiden.

Für die therapeutische Verwendung interessiert vor allem das Hydrocithin. In einem Selbstversuch haben wir uns von der Brauchbarkeit dieser Substanz als stoffansatzförderndes Mittel eigens überzeugt. Dabei wurdeu 3 Wochen lang 2 mal pro die je 0,5 g Hydrocithin vor dem Essen genommen, und eine Zunahme des Körpergewichtes um 1,5 kg erzielt. Betrug das Anfangsgewicht 79,0 kg, so waren am Schluß 80,5 kg erreicht. Nach Aussetzen des Mittels stellte sich bald das normale Durchschnittsgewicht wieder ein.

Bei zwei anderen Herren des Institutes war nach gleicher Dosierung in dem einen Falle eine Zunahme von 850 g innerhalb von 8 Tagen festzustellen, bei dem anderen hat die Lecithinzulage versagt.

Meine tierexperimentellen Studien werden somit durch die Versuche am Menschen gestützt. Es ist auch hier oft bei längerdauernder Aufnahme von Hydrocithin bzw. Lecithin eine Körpergewichtszunahme zu beobachten, die wir wohl mit einer Zunahme des Fettbestandes in Zusammenhang bringen dürfen.

XX.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Halle-Wittenberg.

Einwirkung des Insulins auf Frösche[1]).

Ein Beitrag zur Entstehung der Krämpfe nach Insulin.

Von

Dr. med. **Erich Gabbe.**

(Eingegangen am 6. XI. 1924.)

Im Gegensatz zu den zahlreichen Untersuchungen, in denen die Wirkung des Insulins an Warmblütern studiert wurde, liegen bisher nur wenige Mitteilungen über die Wirkung des Insulins auf den Kaltblüter vor. Noble und Macleod (1) fanden, daß sich an Schildkröten durch Insulin keine hypoglykämischen Erscheinungen hervorrufen lassen; vielmehr stieg bei diesen Tieren der Blutzucker nach Insulininjektion an; Macleod (2) erwähnt ferner, daß beim Frosch 4 oder 5 Tage nach einer Insulininjektion Krämpfe auftreten können. Ahlgren (3) untersuchte die Wirkung des Insulins auf die oxydativen Eigenschaften isolierter Gewebe des Frosches. Collace und Händel (4) konnten am isolierten Froschherzen eine Wirkung des Insulins nicht feststellen. Abderhalden (5) fand, daß Frösche auffallend hohe Insulindosen vertragen.

Die vorliegenden Versuche wurden vornehmlich in der Absicht angestellt, die Entstehung der nach Insulin auftretenden Krämpfe weiter aufzuklären[2]).

---

1) Die Versuche wurden mit Unterstützung der Rockefeller-Stiftung angestellt. Die Ergebnisse wurden am 5. VI. 1924 in einem Vortrage mitgeteilt; s. Sitzungsber. d. Phys. Med. Ges. Würzburg 1924.

2) Nach Abschluß der Versuche berichtete Hemmingsen (Skand. Arch. f. Physiol. 1923, Bd. 46, S. 56) in vorläufiger Mitteilung, daß er am Frosch nach Insulin den Zucker aus dem Blute nach 24 Stunden fast ganz schwinden sah; Krämpfe wurden nicht beobachtet.

Die Versuche wurden sowohl an Winter- wie an Sommerfröschen, durchweg an Temporarien, meist männlichen Geschlechts, von 30 bis 50 g Gewicht angestellt. Die Beobachtungen wurden an 82 Fröschen gesammelt. Es stellte sich zunächst heraus, daß die Frösche außerordentlich große Dosen von Insulin vertragen, ohne irgendwelche abnormen Symptome zu zeigen. Erst wenn die Insulingabe auf 1,8 klinische Einheiten pro 100 g Frosch erhöht wird, können toxische Erscheinungen auftreten, und zwar zunächst Krämpfe. Es ist also beim Frosch etwa die 24 mal größere Insulinmenge zur Auslösung von Krämpfen nötig (auf gleiches Tiergewicht berechnet) als beim Kaninchen. Doch ist die Empfindlichkeit der einzelnen Frösche dem Insulin gegenüber sehr verschieden, wie die folgenden Versuchsprotokolle zeigen. In allen Versuchen wurde »Insulin Bayer« verwandt und dieses stets in den Kehllymphsack der Frösche injiziert.

Versuch 1.

Rana temporaria. ♂. 37 g Gewicht.

1. II. $9^h\ 00'$. Insulininjektion von 0,4 Einheiten pro 100 g Frosch; darauf auch in den nächsten Tagen kein abnormes Verhalten.

Versuch 2.

Rana temporaria. ♂. 37 g Gewicht.

1. II. $9^h\ 00'$. Insulininjektion von 0,9 Einheiten pro 100 g Frosch; danach keine Abweichung von der Norm erkennbar.

Versuch 3.

Rana temporaria. ♂. 49 g Gewicht.

1. II. $9^h\ 00'$. Insulininjektion von 1,8 Einheiten pro 100 g Frosch. 2. II. bis $1^h\ 00'$ nichts Auffallendes. $4^h\ 00'$ beim Herausnehmen aus dem Glase starke Abwehrbewegungen; gleich darauf treten heftige tonische Krämpfe der Extremitäten auf, gefolgt von fibrillären Muskelzuckungen; danach Erschöpfung; Rückenlage ertragen; das gleiche wiederholt sich $7^h\ 00'$ abends. 3. II. $10^h\ 00'$. Frosch liegt schlaff da, bewegt sich auch auf Reize kaum; keine Krämpfe auszulösen; $4^h\ 00'$ zeigt er normales Verhalten, auch an den folgenden Tagen.

Versuch 4.

Rana temporaria. ♂. 47 g Gewicht.

1. II. $9^h\ 00'$. Insulininjektion von 3,6 Einheiten pro 100 g Frosch. 2. II. $1^h\ 00'$. Bisher normales Verhalten. $4^h\ 00'$. Erträgt zunächst keine Rückenlage; mehrmals auf den Rücken gelegt, bleibt der Frosch schließlich liegen und es treten beim Versuch des Tieres, sich umzulegen, Krämpfe

auf; zunächst klonische Zuckungen der Vorderbeine, dann tonische Kontraktionen der gesamten Muskulatur; nach 2 Minuten Abklingen der Krämpfe, noch faszikuläre Zuckungen in einzelnen Muskelgruppen. 3. II. 10^h 00′. Liegt bewegungslos da, auch keine Atembewegungen mehr, Herz schlägt noch, kein Kornealreflex, weite Pupillen; Krämpfe durch Reize nicht auszulösen. 4. II. Tot.

Versuch 5.

Rana temporaria. ♂. 28 g Gewicht.

2. II. 9^h 00′. Insulininjektion von 7,1 Einheiten pro 100 g Frosch. 3. II. Reagiert etwas weniger auf Reize, sonst normales Verhalten. 4. II. 12^h 00′. Nach wiederholten Reizen durch Zwicken und passive Rückenlage, die nicht ertragen wird, tonische Krämpfe der Extremitäten mit folgenden faszikulären Muskelzuckungen; darauf Erschöpfung, Rückenlage; in etwa $^1/_2$ Stunde leidliche Erholung, Frosch springt umher, erträgt aber noch Rückenlage; Zwicken löst jetzt erneut Krämpfe aus. 6^h 00′ abends. Passive Rückenlage wird nicht ertragen, nur auf wiederholtes starkes Zwicken treten Krämpfe auf; bei Nachlassen derselben wird das Maul 15 Sekunden lang maximal geöffnet; Pupillen sehr weit; danach wieder völlige Erschöpfung. Seit heute früh viel Schleimfäden in der Flüssigkeit des Glases. Trommersche Probe in der Flüssigkeit negativ. 5. II. 11^h 30′. Frosch scheint ganz munter; auf Reize erneut Krämpfe wie gestern. 6. II. 9^h 00′. Frosch zeigt normales Verhalten; keine Krämpfe auszulösen, springt lebhaft umher; auch in den folgenden Tagen normales Verhalten.

Versuch 6.

Rana temporaria. ♂. 39 g Gewicht.

1. II. 10^h 00′. Insulininjektion von 14,0 Einheiten pro 100 g Frosch. 2. II. 9^h 00′. Zeigt nichts auffälliges. 3^h 00′. Ist nicht schlaff, erträgt keine Rückenlage. 7^h 00′. Frosch bekommt jetzt spontan heftige Krämpfe. 3. II. Wird in Rückenlage aufgefunden mit lebhaften fibrillären Muskelzuckungen. 5^h 00′. Liegt bewegungslos auf dem Rücken, atmet aber noch. Beim Versuch, den Frosch umzulegen, treten heftige Krämpfe auf; danach Erschöpfung. 4. II. 9^h 00′. Ist sehr schlaff, bewegt sich noch etwas, erträgt Rückenlage, hat leichte Krämpfe. 5^h 00′. Liegt bewegungs- und reaktionslos da, keine Atembewegungen, Herz scheint noch zu schlagen, Pupillen weit. 5. II. Tot.

Versuch 7.

Rana temporaria. ♂. 39 g Gewicht.

1. II. 9^h 30′. Insulininjektion von 29,0 Einheiten pro 100 g Frosch. 2. II. bis 4^h 00′ nichts Auffälliges. 7^h 00′. Tier ist durch Reize leicht erschöpfbar, erträgt schließlich passive Rückenlage, keine Krämpfe. 8^h 00′ abends spontanes Auftreten von Krämpfen. 3. II. 10^h 00′. Liegt ganz schlaff und bewegungslos da, keine Atembewegungen, zeitweise fibrilläre Muskelzuckungen, kein Kornealreflex auslösbar, Pupillen ziemlich weit. 6^h 00′ der gleiche Zustand, geringe spontane Bewegungen; Injektion von 0,5 ccm 20 $^0/_0$ iger Glukoselösung in den Rückenlymphsack. 4. II.

10^h 00′. Ist leidlich munter, erträgt zunächst Rückenlage, legt sich dann aber doch spontan um; sitzt noch schlaff da, keine Krämpfe auszulösen, ist auffallend gelb gefärbt. 5. II. Ist noch sichtlich schlaff, reagiert wenig auf Reize. 6. II. Heute und die folgenden 2 Wochen normales Verhalten; die hellgelbe Färbung bleibt bestehen.

Während durch 3,6 und 14,0 Einheiten pro 100 g Tier die Frösche getötet wurden, erholte sich ein anderer Frosch nach 7,1 Einheiten pro 100 g wieder vollständig. In anderen Versuchen waren 14 Einheiten pro 100 g noch nicht tödlich, es traten jedoch am 3. und 4. Tage nach der Injektion Krämpfe auf; ein Frosch war besonders widerstandsfähig gegen das Insulin: eine dreimalige Injektion von je 6,0 Einheiten pro 100 g im Laufe von 5 Tagen blieb anscheinend vollständig wirkungslos. Manchmal treten die Krämpfe spontan, in anderen Versuchen wieder nur auf Reize hin auf. Dem Stadium der Krämpfe folgt ein Lähmungszustand, in dem alle spontanen Bewegungen aufhören, während das Herz noch weiter schlägt. Durch weitere Versuche wurde der Entstehungsort der Krämpfe und der Lähmung näher zu analysieren gesucht; dies zeigen folgende Beispiele:

Versuch 8.

Rana temporaria. ♂. 42 g Gewicht.

6. II. 9^h 00′. Insulininjektion von 7,0 Einheiten pro 100 g Frosch. 8. II. 8^h 00′. Wird aufgefunden mit heftigen tonischen Krämpfen und fibrillären Zuckungen der Muskulatur; nach Dekapitation des Frosches bestehen die Krämpfe ziemlich unverändert fort. Pupillen sehr weit; erst nach Zerstörung des Rückenmarkes hört der Krampfzustand der Extremitäten auf. Muskulatur sichtlich schlaffer, doch bleiben die fibrillären Zuckungen, besonders in den Ober- und Unterschenkelmuskeln, noch eine Zeitlang bestehen. Präparation des Nervus ischiadicus, Reizung desselben mit dem faradischen Strom: bei 39 cm RA. einzelne Zuckungen, bei 36 cm Tetanus; direkte Reizung der Muskulatur ergibt bei 15 cm RA. Zuckung.

Versuch 9.

Rana temporaria. ♂. 39 g Gewicht.

10. II. Insulininjektion von 6,0 Einheiten pro 100 g Frosch. 14. II. Heute zum ersten Male Krämpfe, die beim Herausnehmen aus dem Glase auftreten; die Muskulatur erschlafft dann wieder; aber bei leichter Berührung irgendeiner Stelle des Körpers einmaliges leichtes Zucken der gesamten Muskulatur; keine fibrillären Muskelzuckungen. Nach Dekapitieren sind die reflektorischen Muskelzuckungen noch vorhanden, nach Zerstörung des Rückenmarkes nicht mehr, jetzt auch keine fibrillären Zuckungen. Erregbarkeit der Muskeln bei Reizung mit dem faradischen Strom: bei indirekter Reizung Zuckung bei 38 cm RA., bei direkter Reizung Zuckung bei 18 cm RA.

Versuch 10.

Rana temporaria. ♂. 43 g Gewicht.

20. II. Insulininjektion von 6,0 Einheiten pro 100 g Frosch. 23. II. Nachdem gestern wiederholt heftige Krämpfe beobachtet werden konnten, wurde der Frosch heute bewegungslos auf dem Rücken liegend aufgefunden. 24. II. Keine Krämpfe wieder beobachtet, liegt bewegungslos da, keine Atembewegungen.

Bei faradischer Reizung sind vom Rückenmark jetzt keine Muskelzuckungen auszulösen (Einstich der Elektrodennadeln am oberen und unteren Ende des Wirbelkanals); vom freigelegten Nervus ischiadicus aus ist die Muskulatur in normaler Weise erregbar: bei 39 cm RA. Nach Eröffnung des Thorax sieht man das Herz regelmäßig weiter schlagen, Frequenz 35 pro Minute.

Versuch 8 und 9 zeigen, daß die Krämpfe vom Rückenmark ausgelöst werden, da sie nach Dekapitieren der Frösche noch fortbestehen können; zu dieser Feststellung sind natürlich nur solche Frösche geeignet, bei denen die Krämpfe genügend heftig und langdauernd sind, um nach dem Dekapitieren noch beobachtet werden zu können; es kommen aber nicht selten auch Krampfanfälle von so kurzer Dauer vor, daß nach dem Dekapitieren Krämpfe nicht mehr vorhanden sind. In diesem Falle zeigt aber das Verhalten des Frosches an, daß es sich tatsächlich um leichtere Krämpfe gehandelt hat: der Frosch zeigt nicht das Bild schwerer Erschöpfung, sondern hüpft auch im dekapitierten Zustande munter umher. Schlüsse über den Entstehungsort der Krämpfe sind daher in diesem Falle wohl nicht zu ziehen. Die Versuche aber, in denen die Krämpfe auch am dekapitierten Frosch fortbestanden, gestatten den Schluß, daß es sich um Reflexkrämpfe vom Rückenmark handelt. Diese könnten sowohl durch eine erhöhte Erregbarkeit der Reflexzentren im Rückenmark wie auch durch einen Fortfall von Hemmungen bedingt sein. Die auch nach Zerstörung des Rückenmarkes noch vorhandenen faszikulären Muskelzuckungen weisen ferner darauf hin, daß die Krämpfe teilweise auch durch eine periphere Komponente zustande kommen; hierbei dürfte es sich entweder um eine erhöhte Erregbarkeit der Muskulatur oder um eine Reizung derselben durch die wirksame Substanz handeln. Es muß aber betont werden, daß diese faszikulären Muskelzuckungen nicht in allen Fällen beobachtet werden konnten; während sie in einigen Versuchen sehr ausgesprochen waren. Die Unmöglichkeit, im Lähmungsstadium durch Reizung des Rückenmarkes mit dem faradischen Strom Muskelzuckungen auszulösen (s. Versuch 10), zeigt, daß die nach den Krämpfen auftretende

Lähmung durch Verminderung der Erregbarkeit des Rückenmarks bedingt ist. Dieser Befund konnte in allen darauf gerichteten Versuchen erhoben werden; die Erregbarkeit der Muskeln bei der Reizung vom Nerven aus war dagegen auch im Lähmungsstadium stets gut erhalten, vielleicht sogar etwas gesteigert.

Die Entstehung der nach Insulin beim Warmblüter auftretenden Krämpfe wurde bisher meist mit dem Auftreten der Hypoglykämie in Zusammenhang gebracht. Bei starkem Absinken des Blutzuckers wurde ein entsprechender Mangel an disponiblem Zucker im Gewebe angenommen, insbesondere im Zentralnervensystem; dieses sollte für den Zuckermangel besonders empfindlich sein und auf denselben mit Reizerscheinungen reagieren, die in den Krämpfen zum Ausdruck kommen.

Um zu sehen, ob diese Deutung auch auf die beim Frosch nach Insulin auftretenden Krämpfe anwendbar ist, wurde in den weiteren Versuchen das Blut der Frösche untersucht, und zwar sowohl im Krampf wie im Lähmungsstadium. Das Blut wurde durch Punktion des freigelegten Herzens der Frösche gewonnen; der Blutzucker wurde nach der Mikromethode von Bang bestimmt; ferner wurde die Wasserstoffionenkonzentration im entgasten Blute mittels der von Lehmann (6) angegebenen Mikroelektrode elektrometrisch gemessen. In jeder Versuchsreihe wurde das Blut von Fröschen, die kein Insulin erhielten, aber sonst unter gleichen äußeren Bedingungen gehalten wurden wie die Insulinfrösche, zur Kontrolle mituntersucht; denn es ist bekannt, daß der beim Frosch an sich verhältnismäßig niedrige Blutzuckerspiegel im warmen Zimmer anzusteigen pflegt (Bang 7, Przylecki 8). Die Tabelle zeigt eine Übersicht der erhaltenen Ergebnisse.

Blutzucker und p_H im entgasten Blute beim Frosch nach Insulin.

Versuchstag	Symptome	Blutzucker mg in %	p_H im entgasten Blut	Zahl der Versuche
vorher (Norm)	—	50—70	8,15—8,74	10
1.—2. Tag	keine	50—60		8
2.—4. »	Krämpfe	65—85	8,04—8,29	16
3.—6. »	Lähmung	12—30	8,25—8,65	12
4.—7. »	Erholung	50—60	8,48—8,75	6

Am 1. Versuchstag Insulininjektion von 6—8 Einheiten pro 100 g Frosch.

Am ersten Tage der Insulinwirkung war der Blutzuckergehalt gegen die Norm nicht verändert; wurde das Blut direkt nach Auf-

treten der Krämpfe untersucht, so wurde der Zuckerspiegel ebenfalls normal oder sogar leicht erhöht befunden. Von den im Krampfstadium untersuchten 16 Fällen wiesen 7 eine Erhöhung des Zuckergehaltes auf, die im Mittel und im Vergleich mit den Kontrollfröschen 25 mg-$^0/_0$ der Norm betrug; dieser Befund wurde direkt im Anschluß an einen Krampfanfall, der sicherlich in mehreren Fällen nicht der erste war, erhoben. Im Lähmungsstadium fand sich dagegen stets eine ausgesprochene Hypoglykämie; der Blutzucker ging in einigen Fällen bis auf 20 $^0/_0$ der Norm herunter; bei eintretender Erholung stieg der Blutzucker wieder bis zur Norm. Die Normalzahlen für p_H im entgasten Blute, die bisher beim Frosch noch nicht bestimmt zu sein scheinen, liegen an der unteren Grenze der für das Blut von Säugetieren mit Ausnahme des Hundes von Höber (9) angegebenen Werte; zur Zeit der Krämpfe findet sich meist eine ausgesprochene Acidosis, die wohl als Folge der heftigen Muskelkontraktionen angesehen werden muß; im Lähmungsstadium wurden starke Schwankungen, zum Teil noch mehr saure, zum Teil wieder normale Werte gefunden.

Am auffallendsten an diesen Blutbefunden ist, daß sich zur Zeit der Krämpfe keine Erniedrigung, sondern zuweilen sogar eine mäßige Erhöhung des Blutzuckers feststellen ließ. Es können demnach die beim Frosch nach Insulin auftretenden Krämpfe wohl nicht auf einen Zuckermangel bezogen werden. Es entsteht so die Frage, ob diese beim Frosch nach Insulin auftretenden Krämpfe mit den Insulinkrämpfen beim Warmblüter in Parallele gesetzt werden dürfen. Die Versuche von Olmsted und Logan (10) ergaben, daß auch beim Warmblüter die Krämpfe zentral ausgelöst werden. Diese Forscher fanden, daß die typischen Konvulsionen an Katzen wohl noch nach Entfernung der Hirnhemisphären, nicht aber nach Entfernung der Medulla oblongata, ausgelöst werden konnten. Dieser Unterschied kann vielleicht, wenigstens zum Teil, dadurch erklärt werden, daß die Zentren, deren Reizung klonische Zuckungen gibt, in der Tierreihe vom Rückenmark zum Großhirn hinaufrücken. (Vgl. Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie.) Aus dem Umstand, daß bei der Katze die Krämpfe bei noch erhaltenem Rückenmark nicht mehr zustande kommen, darf infolgedessen schwerlich auf eine grundsätzlich andere Entstehung der Krämpfe geschlossen werden.

Wir haben uns ferner bemüht, Anhaltspunkte dafür zu gewinnen, wodurch die große Resistenz der Frösche gegenüber dem Insulin zustande kommt. Auf verschiedene Weise wurde versucht, die Frösche glykogenarm zu machen, um zu sehen, ob sie dadurch insulin-

empfindlicher würden. Ein Erfolg ließ sich dadurch aber nicht erzielen. Dagegen ließ sich eine Beschleunigung des Ablaufs der Insulinwirkung und das Auftreten von Krämpfen schon 15—18 Minuten nach der Injektion dadurch herbeiführen, daß die Tiere große Insulingaben erhielten und bei höherer Außentemperatur, nämlich 23°, gehalten wurden.

Versuch 11.

Rana temporaria. ♂. 38 g Gewicht.

15. V. 3^h 00′ nachmittags. Insulininjektion von 10 Einheiten pro 100 g Frosch. 16. V. 10^h 00′. Heftige Krämpfe, die sich in den folgenden Stunden wiederholen, Außentemperatur, bei der der Frosch gehalten wurde, 23°. 12^h 00′. Blutzucker 37 mg-%. 3^h 00′. Liegt vollständig bewegungslos da, keine Atembewegungen. 17. V. morgens tot aufgefunden.

Das Krampfstadium war dann meist sehr abgekürzt im Vergleich zu den früheren Versuchen; eine Hyperglykämie konnte in diesem Falle nicht nachgewiesen werden, vielmehr wurde eine Verminderung des Blutzuckers gleich nach den Krämpfen auf durchschnittlich 50% der Norm gefunden; das Lähmungsstadium wurde schon 20—22 Stunden nach der Injektion beobachtet und bereits am zweiten Tage pflegte der Tod einzutreten. Der Verlauf dieser Versuche zeigt also schon größere Ähnlichkeit mit dem Verlauf der Insulinwirkung am Warmblüter, und es gewinnt den Anschein, daß die Besonderheiten der Insulinwirkung am Frosch mit dem beim Kaltblüter relativ verlangsamten Ablauf der Stoffwechselprozesse zusammenhängen.

Es sei daran erinnert, daß auch beim Warmblüter Beobachtungen vorliegen, welche schwer mit der Annahme vereinbar sind, daß die Krämpfe durch die Hypoglykämie ausgelöst werden. So geben verschiedene Autoren an, daß die Krämpfe nach Insulin beim Kaninchen gelegentlich auch bei relativ hohem Blutzuckergehalt auftreten können (Minkowski 11). Delezenne und Mitarbeiter (12) fanden unter mehr als 200 Kaninchenversuchen zweimal Konvulsionen bei normalem Blutzuckergehalt. Andererseits sind Fälle bekannt, in denen aus anderer Ursache eine hochgradige Hypoglykämie eintrat, ohne daß Krämpfe sich einstellten, so in einem von Wagner und Parnaß (13) beschriebenen Falle von eigenartiger Lebererkrankung; erhebliche Hypoglykämie ohne Krämpfe beobachteten Lax und Petenyi (14) nach Adrenalininjektionen bei Tetanikern in der hypoglykämischen Phase der Adrenalinwirkung, ebenso György und Herzberg (15) nach Adrenalin und vorausgehender Bikarbonatvorbehandlung.

Es ist demnach wohl als erwiesen anzusehen, daß eine Hypoglykämie allein zur Auslösung von Krämpfen nicht genügt, und daß

Krämpfe nach Insulin auch ohne Hypoglykämie auftreten können. Es muß nicht nur für den Frosch, sondern auch für den Warmblüter untersucht werden, ob nicht andere Vorgänge für die Entstehung der Krämpfe verantwortlich gemacht werden können. Man könnte daran denken, daß ein gewisser Sauerstoffmangel bei der Entstehung der Krämpfe eine Rolle spiele. Jedenfalls fällt der Sauerstoffverbrauch während der Krämpfe stark ab, wie auch eigene Versuche zeigen, über die an anderer Stelle berichtet werden soll. Möglicherweise ließe sich auch der Befund, daß bei unseren Fröschen gerade zur Zeit der Krämpfe eine Vermehrung der Wasserstoffionen des Blutes auftritt, für eine derartige Betrachtungsweise verwerten.

Aber auch andere Möglichkeiten sind vorstellbar. So könnten die Krämpfe durch eine unmittelbare Wirkung des Insulins auf das Zentralnervensystem bedingt sein oder durch gewisse noch nicht vermeidbare Verunreinigungen des Insulins oder durch Substanzen, die unter der Einwirkung des Hormons im Stoffwechsel gebildet worden sind.

Olmsted und Logan (10) nehmen an, daß bulbäre Ganglienzellen, besonders das Respirationszentrum, durch Sauerstoffarmut des arteriellen Blutes, die an der dunklen Farbe desselben erkennbar sein soll, erregt werden. Indes kommt es beim Warmblüter nicht selten vor, daß die Krämpfe in einer Phase der Insulinwirkung auftreten, in der der Sauerstoffverbrauch bereits wieder ansteigt und Werte erreicht, die nicht dazu berechtigen, von Erstickungskrämpfen zu sprechen; wir werden demnächst an anderer Stelle über derartige Versuche berichten.

Zusammenfassung.

1. Die beim Frosch 1—4 Tage nach Insulininjektion auftretenden Krämpfe gehen vom Rückenmark aus und bleiben erst nach seiner Zerstörung aus; daneben ist an der Entstehung dieser Krämpfe ein erhöhter Reizzustand der Muskeln beteiligt.

2. Auf die Krämpfe folgt beim Frosch eine Lähmung; auch diese ist zentral bedingt.

3. Während der Krämpfe findet sich häufig beim Frosch ein normaler oder leicht erhöhter Blutzuckerspiegel; dieser ist im Lähmungsstadium stets erniedrigt. Für die Entstehung der Insulinkrämpfe kommt beim Frosch demnach ein Zuckermangel nicht in Betracht.

Literatur.

1. E. C. Noble und J. J. R. Macleod, Journ. of Physiol. 1923, Bd. 58, S. 33. — 2. J. J. R. Macleod, Lecture on Insulin at the XIe internat. Physiol.

Congr. Edinburgh 1923, S. 9. — 3. G. Ahlgren, Skand. Arch. f. Physiol. 1923, Bd. 44, S. 167 und Klin. Wochenschr. 3. Jahrg. 1924, Nr. 16, S. 667. — 4. Collace und Händel, Deutsche med. Wochenschr. 1923, Nr. 51. — 5. E. Abderhalden, Med. Klin. 1924, Nr. 16, S. 537. — 6. G. Lehmann, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 139, S. 213. — 7. I. Bang, Der Blutzucker. Wiesbaden 1913. — 8. St. J. Przylecki, Arch. internat. de Physiol. 1922, Bd. 19, S. 145. — 9. R. Höber, Deutsche med. Wochenschr. 1917, Nr. 18, S. 551. — 10. Olmsted und Logan, zit. bei H. Staub, Insulin. Berlin 1924. — 11. Minkowski, Verhandl. d. Kongr. f. innere Med., Kissingen 1924. — 12. Delezenne, Hallion und Ledebt, Presse med. 1923, Nr. 94, S. 981. — 13. R. Wagner und I. K. Parnas, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921, Bd. 25, S. 361. — 14. H. Lax und G. Petenyi, Klin. Wochenschr. 3. Jahrg. 1924, Nr. 16, S. 678. — 15. P. György und E. Herzberg, Biochem. Zeitschr. 1923, Bd. 140, S. 401.

XXI.

Aus dem Physiologisch-chemischen Laboratorium Weißer Hirsch bei Dresden.

Zur Frage der Beeinflussung des Eiweißumsatzes durch Säurezufuhr.

Von

Ragnar Berg.

(Eingegangen am 2. XI. 1924.)

Unter obenstehendem Titel hat F. Geil eine Experimentalarbeit veröffentlicht, in welcher er die von mir aufgestellte Behauptung nachzuprüfen versucht, daß bei Säurezufuhr der Eiweißbedarf gegenüber dem Bedarf bei basenreicher Kost ansteigen soll. Da der Verfasser auf Grund seiner Arbeit zu einem entgegengesetzten Resultat gelangt und deshalb meine Theorie als unbestätigt verwerfen möchte, sehe ich mich genötigt seine Arbeit zu besprechen.

Ich spreche nicht vom Eiweißumsatz im allgemeinen sondern ausdrücklich vom Eiweißbedarf. Weiter behaupte ich nicht, daß durch Säurezufuhr der Eiweißbedarf ins Ungemessene gesteigert werden kann; im Gegenteil. Ich gebe ausdrücklich die von mir gefundenen Maximalzahlen an und hebe hervor, daß eine weitere Steigerung der Säurezufuhr ohne Einwirkung ist, wie auch eine über das Optimum hinaus gesteigerte Basenzufuhr selbstverständlich wirkungslos bleibt, vielleicht sogar schädlich werden kann. Endlich spreche ich von den Verhältnissen beim Menschen und nicht beim Tier, am wenigsten von einem vom Menschen so grundverschiedenen Tier wie einem Fleischfresser.

Der Verfasser dagegen untersucht den Eiweißumsatz des hungernden Hundes mit und ohne Säurezufuhr!

Zunächst findet dabei keine Gegenüberstellung von basenreicher und säurereicher Ernährung statt. Beim Hungern wissen wir ja, daß durch den Eiweißzerfall im Organismus derart große Säuremengen frei werden, daß nicht nur die Ammoniakmenge im Harn stark ansteigt, sondern sogar Azeton auftritt. Was hat es dann für einen Zweck, noch besonders Säuren einzuführen? Wenn das Versuchstier sich schon in Azidosis befindet, wozu dann noch mehr Säure verabreichen? Dadurch findet doch keinerlei prinzipielle Änderung der Versuchsbedingungen statt! Der Verfasser hätte die Verhältnisse bei basenreicher und bei säurereicher Ernährung studieren müssen.

Ferner muß die Nachprüfung beim Menschen stattfinden, obgleich neuere Arbeiten ja gezeigt haben, daß die Verhältnisse selbst beim Fleischfresser und bei körnerfressenden Vögeln dieselben wie beim Menschen sind.

Schließlich noch einige grundlegende Forderungen für derartige Untersuchungen. Erstens muß die angewandte analytische Methodik einwandfrei sein. — Wenn man bei kurzfristigen Versuchen nur mit Differenzen von 1—2, höchstens 5 % überhaupt rechnen kann, sind analytische Methoden mit 3—4 % Fehlergrenze, wie die Mikrokjeldahlbestimmung, selbstverständlich ausgeschlossen.

Zweitens darf die Versuchsperson keine Stickstoffschlacken mehr beherbergen, es muß das während der ganzen Versuche einzuhaltende Stickstoffminimum wirklich erreicht sein. Dazu genügen nicht wenige Tage eiweißknapper Diät, vielmehr sind dafür viele Monate erforderlich. Ich habe wiederholt darauf aufmerksam gemacht, daß zunächst der Organismus oft unglaubliche Mengen Stoffwechselschlacken zurückhalten kann, die erst langsam ausgeschieden werden, und daß die ganzen Versuchsresultate durch diese Schlackenausscheidung auf den Kopf gestellt werden können.

Auch müssen die Versuche genau wiedergegeben werden.

XXII.

Aus dem Physiologischen Institut der Königl. Universität Bologna.

Anatomische Veränderungen bei der experimentellen Azetonvergiftung.

Von

Dr. Bruno Poliak.

(Eingegangen am 18. X. 1924.)

In ihren Untersuchungen über die Wirkung des Azetons im tierischen Organismus[1]) bemerkten Albertoni und Pisenti, daß: »die Alterationen der Nieren um so schwerer auftreten, je länger das Experiment gedauert hat und je größer die Quantität des verabreichten Azetons gewesen ist. Stets fand man die größten Alterationen an die Kortikalsubstanz und vorzugsweise am Epithel der gewundenen Röhren«. Dieser Befund wurde von A. Baginsky bestritten[2]), der behauptet, daß die experimentelle Azetonvergiftung keine anatomische Veränderung in den Nieren und in den anderen Organen bewirkt.

Die folgenden Experimente an fünf Hunden, über die ich kurz berichte, bestätigen aber vollständig die Angaben von Albertoni und Pisenti.

Das Azeton wurde immer mit der Schlundsonde verabreicht.

Die Nieren dieser fünf Tiere zeigen im allgemeinen das histologische Bild einer Entzündung: die Epithelien sind degeneriert oder zerstört, das Interstitium ist infiltriert, das Bindegewebe vermehrt. Doch ist die Intensität der Alterationen in jeder der fünf Nieren nicht eine gleiche. Die schwersten Veränderungen findet man in den Nieren der Tiere des 1., 2. und 4. Versuchs, während die Intensität

---

1) Albertoni und Pisenti, Über die Wirkung des Azetons und der Azetessigsäure auf die Nieren. Archiv f. experm. Path. u. Pharmakol. 1885.

2) A. Baginsky, Über Azetonurie bei Kindern. Archiv f. Kinderheilkunde 1888.

Experimente an Hunden.

Versuch Nr.	Gewicht des Tieres in kg	Dauer des Versuchs in Tage	Verabreichungen	Quantität des Azetons pro kg in g	Quantität des Azetons im ganzen in g	Bemerkungen
1	7,100	24	18	2,5	318	Zweimal Erbrechen. Mäßige Phänomene im Bereiche des Zentralnervensystems. Tod durch Blutentziehung.
2	16,00	18	13	2,0	427	Schwere Phänomene akuter Vergiftung. Abnahme des Gewichtes. Keine Freßlust. Eiweiß im Harn: 19‰. Tod wie beim ersten Experiment.
3	7,300	22	19	1,0	150	Keine schweren Vergiftungssymptome. Keine Gewichtsabnahme. Kein Eiweiß im Harn. Tod (s. oben).
4	8,700	12	9	2—2,5	163	Kein Erbrechen. Schwere Phänomene akuter Vergiftung. Das Tier war schwanger; es gebar am Tage vor dem Tode unreif. Tod (s. oben).
5	8,00	16	13	1,5—2,5	218	Nur einmal Erbrechen. Gewichtsabnahme, starke Vergiftungssymptome und lokomotorische Störungen. Tod (s. oben).

der Alterationen bei den anderen zwei Nieren eine mindere ist. Als regressive Prozesse sind in diesen Nieren trübe Schwellung, fettige Entartung und Nekrose aufgetreten (letztere im 2. Versuch in den Epithelien der gewundenen Röhren). Die Kortikalsubstanz ist am meisten geschädigt. Die Epithelien der gewundenen Röhren zeigen eine besondere Intensität der Alterationen, während im allgemeinen in den anderen Elementen (Glomerulus, Henlesche Schleife, gerade Röhren) die regressiven Prozesse nicht so stark vorgeschritten erscheinen. In dem 1., 2. und 4. Versuch sind die Alterationen die

schwersten, hier waren die verabreichten Azetonmengen sehr reichlich. Die Behauptung von Albertoni und Pisenti ist damit bestätigt (die Alterationen treten um so schwerer auf, je größer die Quantität des verabreichten Azetons ist). In den anderen zwei Fällen haben die Tiere eine ziemlich starke Dosis Azeton erhalten, doch sind die Alterationen der Nieren nicht so schwer, wie bei den anderen Experimenten. Das erklärt sich dadurch, daß diese Mengen Azeton auf viele Verabreichungstage verteilt waren, so daß die Resorption und die Ausscheidung des Giftes nicht so intensiv war, wie bei dem 1., 2. und 4. Versuch, wo eine verhältnismäßig starke Menge Azeton auf wenige Verabreichungstage verteilt worden ist. In anderen Worten, die Alterationen treten um so schwerer auf, je intensiver die Resorption und damit die Ausscheidung des Giftes ist.

Es ist wichtig, daß die gewundenen Röhren in allen fünf Experimenten am schwersten beschädigt worden sind. Auch Albertoni und Pisenti hatten diese eigenartige Intensität der Alterationen des Epithels der gewundenen Röhren bemerkt. Die Verfasser behaupten, daß die Integrität der geraden Röhren und den Henleschen Schleifen, die sie in zahlreichen Präparaten gefunden haben, ein Beweis ist, »daß der einfache Übergang und der Kontakt des Azetons mit den Epithelien nicht imstande ist, die in den gewundenen Röhren vorgefundenen Läsionen hervorzubringen«[1]).

Wahrscheinlich geschieht die Ausscheidung des Azetons durch eine spezifische Funktion des Epithels der gewundenen Röhren. In der Tat kann die Niere kleine Mengen Azeton ohne Störung ihrer Funktion ausscheiden. Wenn aber die Resorption des Azetons intensiver wird, wie bei den oben mitgeteilten Experimenten, ist das Epithel der gewundenen Röhren einer starken Ausscheidungsarbeit ausgesetzt, so daß seine funktionelle Fähigkeit vermindert wird, und schließlich treten in diesen Elementen dauernde Alterationen auf. Die besonders weit vorgeschrittenen Alterationen dieser Epithelien beweisen ohne Zweifel, daß die Ausscheidung des Azetons durch eine spezifische Funktion derselben geschieht.

Diese von mir erhaltenen Resultate stimmen mit jenen von Albertoni und Pisenti überein. Die Verfasser bemerken: ». . . die auf die gewundenen Röhren beschränkten Alterationen berechtigen zu dem Schluß, daß das Azeton nicht mit dem Wasser zusammenfiltriert, sondern in normalem Zustande vom funktionierenden Epithel ausgeschieden wird, und zwar wie Harnstoff, schwefelsaurer Indigo usw.«.

---

1) Albertoni und Pisenti, a. a. O., S. 405.

A. Baginsky hat einen jungen Hund mit Azeton gefüttert.

Dauer des Versuchs: 114 Tage; Verabreichungen: 102; totale Quantität des verabreichten Azetons: 450 g. Das Azeton wurde mit der Nahrung, als Zusatz, und nicht mit der Sonde durch die Speiseröhre verabreicht. Verfasser sagt, daß das Tier manchmal das Futter verweigerte; allmählich gewöhnte es sich indeß sehr gut an diesen Zusatz. Am 45. Experimenttage wurde Azeton im Harn gefunden, einige Male auch ganz geringe Mengen Albumen im Harn. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren gab einen ganz normalen Befund.

Hier ist von einer intensiven Azetonvergiftung nicht die Rede. Die langdauernde Fütterung (wenn auch wirklich 450 g Azeton in den Blutstrom gelangt wären), konnte in der Tat keine schwere Alteration erzeugen. Die Quantität des verabreichten Azetons in Beziehung zu der Dauer des Versuchs bedingte eine sehr geringe Ausscheidung im Harn. Auch die Technik der Verabreichung des Giftes gewährt keine genügende Resorption. Überdies ist das Erbrechen bei jungen Hunden sehr häufig; es ist nicht unwahrscheinlich, daß Erbrechen nach der Verabreichung des Azetons in diesem Hunde aufgetreten ist, so daß die Resorption noch mehr eingeschränkt wurde. Es wurde einige Male Albumen im Harn gefunden: das beweißt jedenfalls, daß nur eine beginnende Veränderung, welche später zur Heilung kam, eingetreten war.

Zum Schluß: In dem Experimente Baginskys war die Resorption des Azetons sehr gering, so daß die Ausscheidung im Harn keine ernsthafte Alteration in den Nieren erzeugen konnte. Auf Grund dieses Befundes war aber Baginsky noch nicht berechtigt, die Angaben von Albertoni und Pisenti zu bestreiten.

XXIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Köln.

Warum verhindern die Lokalanästhetika die Coffeinstarre des Muskels?[1]

Von

J. Schüller.

(Unter Mitarbeit von E. Krahé.)

(Mit 3 Kurven.)

(Eingegangen am 19. XI. 1924.)

Wenn die Coffeinwirkung auf den Muskel, die sich in erster Linie als Starre sinnfällig demonstriert, durch die Gegenwart von Lokalanästhetika verhindert wird[2], so sind für dieses veränderte Geschehen prinzipiell zwei Erklärungsmöglichkeiten gegeben: Entweder erleidet durch die Lokalanästhetika die Muskelzelle irgendwelche Veränderung oder das Coffein. Im ersteren Falle würde das unveränderte Coffein auf eine irgendwie durch die Lokalanästhetika veränderte Muskelzelle treffen; im zweiten Falle auf eine zwar unveränderte Muskelzelle ein irgendwie verändertes Coffein. Bisher hat man nun, ganz im Banne der üblichen morphologisch-topischen Vorstellungen über den Angriffspunkt von Giften, zur Erklärung von Antagonismen fast nur die erste Möglichkeit in Betracht gezogen: Angriff der Lokalanästhetika am Muskel; dagegen die zweite Möglichkeit: Angriff der Lokalanästhetika am Coffein auch schon deshalb überhaupt nicht ventiliert, weil das sogenannte »chemische Gefühl« eine Wechselwirkung von zwei chemisch so indifferenten Körpern wie Coffein und Novokain gar nicht in Betracht

---

1) Nach einem Vortrag in der Deutschen Pharmakolog. Gesellschaft zu Innsbruck 1924.

2) J. Schüller, Über den Antagonismus einiger Lokalanästhetika gegenüber der Coffeinstarre des Muskels. Verhandlungen der Deutschen Pharmakolog. Gesellsch. zu Freiburg 1921; s. auch Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 91, S. 129, Anmerkung und den demnächst erscheinenden Bericht in diesem Archiv.

ziehen ließ. Und doch beruht der Antagonismus gerade darauf, daß die Lokalanästhetika am Coffein angreifen und es unwirksam machen.

Daß eine Wechselwirkung zwischen Coffein und Novokain — als Vertreter der Lokalanästhetika — statt hat, davon überzeugt ein Reagenzglasversuch: Man gebe in ein Reagenzglas eine Kuppe voll Coffein und nur einige Kubikzentimeter Wasser, so daß nicht alles Coffein gelöst wird, sondern ein Brei von Coffein entsteht. Gibt man jetzt zu diesem Coffeinbrei Novokain in Substanz oder konzentrierte Novokainlösung, so beginnt der Brei sich zu verflüssigen, und bei genügendem Zusatz geht auch das letzte Coffein glatt in wasserklare Lösung. Genau so läuft der Versuch mit einer ganzen Reihe anderer Anästhetika, wie Tropakokain, Eukain, Tutokokain usw. Diese Löslichkeitsbegünstigung des Coffeins durch Novokain ist so stark, daß z. B. molekulare Mengen — 1 g Coffein und 1,3 g Novokain — sich glatt in der Kälte in 5 ccm Wasser lösen, während Coffein allein in reinem Wasser sich erst 1 : 80 löst. Und weiter, dampft man eine Lösung, die Coffein und Novokain in äquimolekularem Verhältnisse enthält, zur Trockne ein, so resultiert ein weißes Pulver, das sich ebenfalls spielend in Wasser auflöst. Es muß demnach eine starke Avidität bestehen zwischen den in Lösung befindlichen Novokainmolekülen und dem Coffein, derart, daß schließlich auch das ungelöste Bodencoffein in die Lösung hineingerissen wird. Es handelt sich dabei offenbar um eine ähnliche Löslichkeitsbegünstigung des Coffeins, wie sie durch Natrium benzoicum oder Natrium salicylicum schon bekannt ist. Auch in quantitativer Hinsicht stimmen die beiden Löslichkeitsbegünstigungen durch Novokain einerseits und Natrium salicylicum andererseits weitgehend überein.

So lösen z. B. 100 ccm:

	Natrium salicylicum	Novokain
$^1/_1$ Mol	20,36 g Coffein	20,11 g Coffein
$^1/_{10}$ »	5,00 » »	3,76 » »
$^1/_{20}$ »	3,46 » »	3,69 » »
$^1/_{40}$ »	2,66 » »	2,60 » »

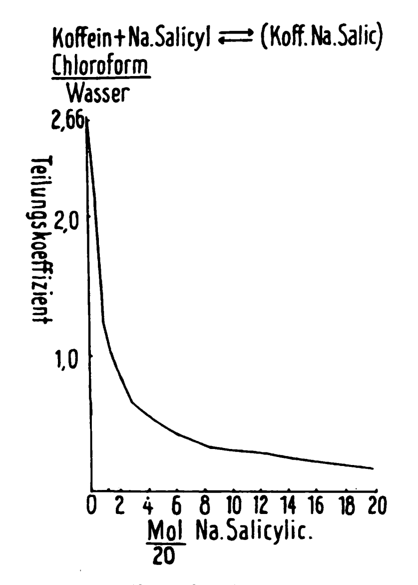
Ungeklärt bleibt dabei jedoch in beiden Fällen zunächst, ob es sich im Endeffekt um eine Mischung oder komplexartige Verbindung handelt.

Was zunächst Coffein und Natrium salicylicum angeht, so findet sich in den meisten Literaturangaben die Meinung, daß es sich nur um eine Mischung handeln könne, weil das gesamte Coffein hieraus mit viel Chloroform ausgeschüttelt werden kann. Diese Tatsache würde aber nur unter der Voraussetzung gegen eine

komplexartige Verbindung sprechen, wenn diese auch in Lösungen vollkommen stabil wäre. In Wirklichkeit handelt es sich aber beim Coffein und Natrium salicylicum, wie unten gezeigt wird, um eine komplexartige Verbindung, die in Lösung nur beständig ist im Gleichgewicht mit ihren Komponenten.

Coffein + Natrium salicylicum ⇄ [Coffein · Natrium salicylicum].

Denn wird in diesem System der freie Coffeinanteil der linken Seite mit Chloroform entfernt, so wird das Gleichgewicht gestört, weiteres Komplexsalz zerfällt in seine Komponenten, so daß tatsächlich durch genügendes Ausschütteln mit Chloroform das gesamte Coffein extrahiert werden kann. Andererseits folgt aus der Gleichung, daß Steigerung von Natrium salicylicum das Gleichgewicht nach rechts im Sinne vermehrter Komplexbindung verschieben und den freien, durch Chloroform ausschüttelbaren Coffeinanteil der linken Seite herabdrücken muß. Das ist tatsächlich der Fall, wie die nebenstehende Kurve zeigt. Sie gibt an, wie der Teilungskoeffizient von Coffein in Chloroform/Wasser sinkt bei steigendem Natrium salicylicum-Zusatz, so daß schließlich bei großem Überschuß von Natrium salicylicum kaum noch Coffein ausgeschüttelt werden kann.



Kurve 1. Teilungskoeffizient von Coffein zwischen Chloroform/Wasser bei steigendem Natrium salicylicum-Zusatz. Coffeinkonzentration in allen Versuchen $^1/_{20}$ Mol. 10 ccm Chloroform/50 ccm wässerige Lösung. Zimmertemperatur.

Die Ausschüttelbarkeit des Coffeins bei Coffein und Natrium salicylicum spricht somit nicht gegen, sondern in der vorliegenden Versuchsanordnung zweifellos für eine komplexartige Verbindung[1]. In

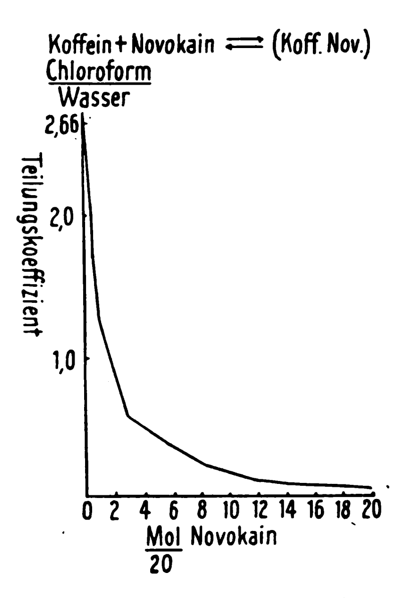
[1] Die Frage, ob diese und die folgenden hierher gehörigen Verbindungen als echte Komplex- oder Molekül- oder Doppelverbindungen, oder Assoziationen, oder im Sinne der Hydrotropie Neubergs zu deuten sind, interessiert in erster Linie den Chemiker, berührt aber nur unwesentlich die pharmakologischen Schlußfolgerungen.

gleichem Sinne sprachen übrigens schon die Versuche von Impens[1]) mittels der Gefrierpunktmethode.

Vollkommen analog verhält sich nun auch Coffein und Novokain. Auch hier handelt es sich um eine komplexartige Verbindung, die in Lösung nur beständig ist im Gleichgewicht mit ihren Komponenten nach folgendem Schema:

$$\text{Coffein/Novokain} \rightleftarrows [\text{Coffein} \cdot \text{Novokain}].$$

Denn auch hier läßt sich zwar das Coffein durch Chloroform ausschütteln — Novokain HCl ist kaum nennenswert löslich in Chloroform — aber, wie die Gleichung es verlangt, sinkt auch hier der Anteil an ausschüttelbarem Coffein um so mehr, als sich das Gleichgewicht durch steigenden Novokainzusatz nach rechts verschiebt. Und bei großem Novokainüberschuß ist praktisch der gesamte ursprünglich freie Coffeinanteil der linken Seite nach rechts in die Komplexverbindung verdrängt, und kann nicht mehr ausgeschüttelt werden, d. h. der Teilungskoeffizient von Coffein zwischen Chloroform/Wasser sinkt durch fortschreitenden Novokainzusatz schließlich bis fast auf 0.



Kurve 2. Teilungskoeffizient von Coffein zwischen Chloroform/Wasser bei steigendem Novokainzusatz. Coffeinkonzentration $^1/_{20}$ Mol. 10 ccm Chloroform zu 50 ccm wässerige Lösung. Zimmertemperatur.

Lassen diese Versuche kaum eine andere Deutung als im Sinne einer »Komplexverbindung« zu, so mußte sich das auch noch weiter durch die Gefrierpunktsmethode erhärten lassen. Die Gefrierpunktsdepression einer Lösung ist ja nur abhängig von der Anzahl der in Lösung befindlichen Teilchen. Liegt nun bei Coffein zu Novokain nur eine Mischung vor, so mußte der Gefrierpunkt einer Novokainlösung durch Coffeinzusatz weiter sinken; verbindet sich dagegen Novokain mit Coffein, so wird die Anzahl der Teilchen einer

1) Arch. intern. de pharmacodyn. 1911, Bd. 9, S. 1.

Novokainlösung durch Coffeinzusatz nicht vermehrt — Coffein wird quasi »geschluckt« — und in diesem Falle dürfte der Gefrierpunkt einer Novokainlösung durch Coffeinzusatz nicht weiter sinken. Das ist auch tatsächlich der Fall, wie sich aus folgendem Versuche ergibt. Vielmehr steigt er sogar etwas, eine Beobachtung, die mit hierher gehörigen Befunden von Impens mit Natrium salicylicum übereinstimmt.

Es wurde gefunden:

I. $^1/_4$ Mol Novokain · HCl △ . . . . = — 0,698°
II. $^1/_{20}$ » Coffein △ . . . . = — 0,081°
III. $^1/_4$ » Novokain + Coffeingehalt entsprechend $^1/_{20}$ Mol △ = — 0,681°

während — ohne Auftreten komplexartiger Verbindungen — bei einfacher Mischung Addition von △ I + II = △ — 0,779° zu erwarten gewesen wäre.

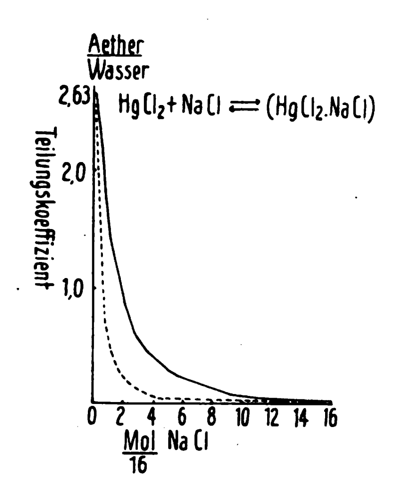
Nach alledem erscheint es zweifellos, daß Coffein und Novokain eine komplexartige Verbindung miteinander eingehen, die aber reversibler Natur ist. Versetzt man also eine Coffeinlösung mit Novokain, so werden die Coffeinmoleküle durch Novokain beschlagnahmt, die Konzentration des freien Coffeins muß sinken; und zwar würde sie bei molekularen Verhältnissen auf 0 sinken, wenn die Komplexverbindung stabil wäre. Da es sich aber um eine spontan reversible Verbindung handelt, die nur im Gleichgewicht mit ihren Komponenten beständig ist, so wird sich in Lösung nach obiger Gleichung immer etwas freies Coffein befinden, ohne daß bis jetzt dessen genaue Konzentration angegeben werden könnte, d. h. der genaue Gleichgewichtspunkt zwischen Komplexverbindung und Komponenten. (Die Bestimmung der einfachen Teilungskoeffizienten Chloroform/Wasser gibt hierfür nur einen relativen, keinen absoluten Maßstab.) Jedenfalls wirkt Zusatz von Novokain zu einer Coffeinlösung in bezug auf die »aktuelle« Coffeinkonzentration genau so wie eine Verdünnung.

Aus dieser, zunächst rein chemischen Feststellung folgt nun ohne weiteres die Antwort für unsere biologische Fragestellung; denn gleichsinnig mit dem Herabgehen der Coffeinkonzentration sinkt die Muskelwirkung. Und geht man als Vergleichspunkt von der Coffeingrenzkonzentration aus, die eben noch komplette Starre erzeugt, so wird durch Novokainzusatz eben die Grenzkonzentration herabgedrückt und unterschritten, und so wird es verständlich, daß alle Muskelwirkungen ausbleiben, wie z. B. die Starre, die mikroskopischen Destruktionserscheinungen, der Demarkationsstrom, die Stoffwechselveränderungewie Milchsäuremehrproduktion usw.

In diesem Zusammenhange ist es interessant auf eine scheinbar ganz fern liegende Parallele hinzuweisen. Setzt man zu einer Sublimatlösung Kochsalz, so sinkt gleichsinnig mit dem Zusatz die Desinfektionswirkung, und wir[1]) konnten vor kurzem zeigen, daß dieses Absinken der Desinfektionswirkung weitgehend parallel geht dem Absinken des Teilungskoeffizienten von Sublimat zwischen Äther und Wasser (Äther als Lipoidersatz)

$$HgCl_2 + NaCl \rightleftarrows [HgCl_2 \cdot NaCl].$$

In diesem System ist eben nur Sublimat äther- bzw. lipoidlöslich. Durch steigenden Kochsalzzusatz verschiebt sich das Gleichgewicht nach rechts im Sinne der Komplexverbindung, und gleichsinnig mit dem Absinken der aktuellen oder freien Sublimatkonzentration sinkt auch, wie Kurve 3 zeigt, die Desinfektionskraft (gestrichelte Linie).



Kurve 3. Verteilungskoeffizient von Sublimat zwischen Äther/Wasser bei steigendem Kochsalzzusatz (ausgezogene Linie). Sublimatkonzentration $^1/_{16}$ Mol. 28 ccm Äther/25 ccm wässerige Lösung. Zimmertemperatur. (Gestrichelte Linie: relative Desinfektionskraft.)

Nach dieser Analyse beruht der Antagonismus des Novokains gegen Coffeineffekt am Muskel auf der Komplexneigung des Novokains und steht in keinem direkten Zusammenhang mit der spezifisch lokalanästhetischen Potenz des Novokains. Dann ist aber zu erwarten, daß andere Lokalanästhetika ebenfalls die Coffeinstarre hemmen, aber nicht nach Maßgabe ihrer lokalanästhetischen Kraft, sondern nach Maßgabe ihrer Komplexneigung, zwei Eigenschaften, die ja von vornherein nicht parallel zu gehen brauchen. Diejenigen Lokalanästhetika, die — in vitro bestimmt — starke Komplexbildner mit Coffein sind, bei denen also das Gleichgewicht stark nach rechts verschoben ist, müßten auch am Muskel starke Antagonisten gegen Coffeineffekt sein, und umgekehrt schwache Komplexbildner, bei denen das Gleichgewicht mehr nach links liegt, dürften am Muskel auch nur geringe Schutzwirkungen zeigen. Die Reihen-

1) E. Krahé, Zur Theorie der Desinfektionswirkung des Sublimats. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 2.

folge der Lokalanästhetika nach Maßgabe ihrer Komplexbildung im physikalisch-chemischen Sinne und die Reihenfolge entsprechend ihrer Schutzwirkung am Muskel gegenüber Coffeinstarre als biologische Reihenfolge müßte demnach dieselbe sein. Auch das trifft zu.

Als relatives Maß für die Stärke der Komplexneigung der verschiedenen Anästhetika diente die Löslichkeitsbegünstigung äquimolekularer Lösungen von Anästhetika gegenüber überschüssig zugesetztem Coffein. Dabei wurden folgende Zahlen und Reihenfolge gefunden:

Löslichkeit von Coffein in $^1/_{10}$ Mol Lösung von:

Atropinum sulfuricum (10 ccm)	0,226	g
Alypin HCl (10 ccm)	0,287	»
Kokain HCl (10 ccm). . . .	0,3638	»
Tropakokain HCl (10 ccm) .	0,375	»
Tutokokain HCl (10 ccm) . .	0,455	»
Novokain HCl (10 ccm) . . .	0,471	»
Natrium salicylicum (10 ccm) .	0,57	»

In Atropin und Alypin hätten wir demnach die relativ schwächsten, in Novokain und Tutokain die relativ stärksten Komplexbildner mit Coffein.

Die Stärke der Schutzwirkung der verschiedenen Lokalanästhetika am Muskel wurde in folgender Weise ermittelt:

Die Schenkel (Temporarien) wurden enthäutet und jeweils die eine Hälfte in reine Coffeinlösung (0,65 % NaCl) als Kontrolle und die andere Hälfte in gleich konzentrierte Coffeinlösung + Anästhetikum getaucht; und zwar wurde immer gleich eine ganze Serie angesetzt derart, daß von Präparat zu Präparat nur der Gehalt an Anästhetika variierte. Die Coffeinkonzentration war in allen Fällen dieselbe, $^{10}/_{1000}$ Mol (etwa 1 : 500), sie war relativ hoch gewählt, um bei den abgemagerten Tieren (gefangen im Frühjahr, Versuch im August) noch prompte Starre zu erzeugen.

Diese Versuchsanordnung lieferte rasch einen Überblick über die relative Stärke des Antagonismus der Anästhetika und war in ihren Ergebnissen unabhängig von dem individuellen Verhalten des einzelnen Muskels. Von vielen derartigen Versuchsserien sei nur das Wichtigste mitgeteilt, und zwar zwei Tabellen, die Extreme darstellen, Novokain mit sehr starker, Alypin mit sehr schwacher Schutzwirkung (Tabelle 1 und 2).

Während also $^1/_{100}$ Mol Novokain — mit starker Komplexneigung — die Starre durch äquimolekulare Coffeinlösungen $^1/_{100}$ Mol für mindestens 2 Stunden verhindert, zeigt Alypin — mit schwacher

Tabelle 1. Novokain.

Dauer der Einwirkung in Minuten	Coffein $^{10}/_{1000}$ Mol		Coffein $^{10}/_{1000}$ Mol		Coffein $^{10}/_{1000}$ Mol		Coffein $^{10}/_{1000}$ Mol		Coffein $^{10}/_{1000}$ Mol	
	Kontrolle	+ Novokain $^{10}/_{1000}$ Mol.	Kontrolle	+ Novokain $^{8}/_{1000}$ Mol	Kontrolle	+ Novokain $^{6}/_{1000}$ Mol	Kontrolle	+ Novokain $^{4}/_{1000}$ Mol	Kontrolle	+ Novokain $^{2}/_{1000}$ Mol
5	mittlere Starre	0	beginnende Starre	0	beginnende Starre	0	beginnende Starre	0	beginnende Starre	Tonus-steigerung
10	völlige Starre	0	völlige Starre	0	völlige Starre	0	beginnende Starre	0	Starre	starke Tonus-steigerung beginnende Starre
15	völlige Starre	0	völlige Starre	0	völlige Starre	0	Starre	0	»	völlige Starre
45	völlige Starre	0	völlige Starre	0	völlige Starre	0	»	deutliche Tonus-steigerung	»	völlige Starre
85	völlige Starre	0	völlige Starre	minimale Tonus-steigerung	völlige Starre	mittlere Starre	»	mittlere Starre	»	völlige Starre
105	völlige Starre	0	völlige Starre	deutliche Tonus-steigerung	völlige Starre	Starre	»	völlige Starre	»	völlige Starre
120	völlige Starre	minimale Tonus-steigerung im Fuß-gelenk	völlige Starre	mittlere Starre	völlige Starre	»	»	völlige Starre	»	völlige Starre
135	völlige Starre	minimale Tonus-steigerung im Fuß-gelenk	völlige Starre	deutliche Starre	völlige Starre	»	»	völlige Starre	»	völlige Starre
150	völlige Starre	minimale Tonus-steigerung im Fuß-gelenk	völlige Starre	deutliche Starre	völlige Starre	»	»	völlige Starre	»	völlige Starre

Tabelle 2. Alypin.

Dauer der Einwirkung in Minuten	Coffein $^{10}/_{1000}$ Mol.		Coffein $^{10}/_{1000}$ Mol		Coffein $^{10}/_{1000}$ Mol	
	Kontrolle	+ Alypin $^{50}/_{10000}$ Mol	Kontrolle	+ Alypin $^{30}/_{1000}$ Mol.	Kontrolle	+ Alypin $^{10}/_{1000}$ Mol
5	Regidität	0	Starre	0	starke Regidität	beginnende Regidität
10	Starre	minimale Tonussteigerung im Fußgelenk	»	starke Regidität	Starre	Starre
15	»	minimale Tonussteigerung im Fußgelenk	»	Starre	»	»
20	»	beginnende allgemeine Tonussteigerung	»	»	»	»

Komplexneigung — bei dieser Konzentration noch keine Schutzwirkung und wird erst wirksam in 5fach höherer Konzentration. Wie Alypin verhält sich auch Atropin, das selbst in der hohen Konzentration von $^{5}/_{100}$ Mol die Erstarrung nur um wenige Minuten verzögert, während andererseits wieder Tutokain — entsprechend seinem Platz in der Tabelle — sich mindestens so wirksam zeigt wie Novokain. Zwischen diesen Extremen schiebt sich nun Kokain, das verhältnismäßig sehr schwach wirksam ist, wohingegen Tropakokain sich weitgehend dem Novokain nähert. Stärke der Komplexwirkung in vitro und Stärke der Schutzwirkung am Muskel verlaufen demnach weitgehend gleichsinnig.

Gleichzeitig zeigen die Tabellen, daß die Schutzwirkung der Lokalanästhetika keine absolute, sondern zeitlich begrenzt ist: Je höher die Novokainkonzentration, desto länger die Schutzwirkung gegen die Starre, so daß beispielsweise bei äquimolekularem Coffein-Novokainkonzentrationsverhältnis (1. Spalte der Tabelle 1) der Muskel auch nach 2 Stunden noch keine Starre zeigt, nur eben angedeutete Tonussteigerung im Bereiche des Fußgelenkes. Mit Sinken der Novokainkonzentration verschiebt sich aber das Gleichgewicht (s. obige Gleichung) immer mehr nach links, die aktuelle Coffeinkonzentration wächst, und gleichsinnig damit wird die Latenzzeit bis zur völligen Starre immer kürzer (s. die Tabelle 1), so daß schließlich — bei einem molekularen Verhältnisse von 1 Novokain zu 5 Coffein (letzte Spalte) — der Novokainmuskel nur wenige Minuten später erstarrt als der Kontrollmuskel.

Die Versuche beweisen aber weiter, daß diese Komplexneigung und damit die Schutzwirkung am Muskel gegen Coffein eine Eigenschaft ist, die in keinem direkten Zusammenhang mit der anästhetischen Kraft der Anästhetika steht. Ist doch z. B. Alypin zwar stark anästhetisch wirksam, aber kaum mehr starrehemmend, und Analoges gilt vom Kokain und anderen Anästhetika. Mit anderen Worten, die Reihenfolge der Anästhetika entsprechend ihrer anästhetischen Potenz ist eine ganz andere als entsprechend ihrer Komplexneigung mit Coffein und ihrer starrehemmenden Fähigkeit. Daraus darf man aber schließen, daß der Antagonismus der »Lokalanästhetika« im wesentlichen nur auf ihrer Komplexneigung beruht, und weiter, daß es auch andere Substanzen geben muß, die, ohne Lokalanästhetika zu sein, Coffeinstarre hemmen oder verhindern, einfach durch ihre Komplexneigung mit Coffein. Als solche Substanzen kommen in Betracht z. B. Natrium salicylicum, Natrium benzoicum und analog gebaute Körper, deren starke Komplexneigung ja eingangs unterstrichen wurde und, die in der Tat ausgesprochene Antagonisten der Coffeinstarre sind. Als Beleg sei nur eine Versuchsserie mit Natrium salicylium angeführt, da mit Natrium benzoicum im wesentlichen dieselben Resultate erzielt wurden (Tabelle 3).

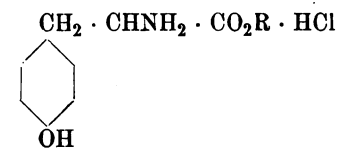
Tabelle 3. Natrium salicylicum.

Dauer der Einwirkung in Minuten	Coffein $^{10}/_{1000}$ Mol		Coffein $^{10}/_{1000}$ Mol		Coffein $^{10}/_{1000}$ Mol	
	Kontrolle	+ Natrium salicylicum $^{200}/_{1000}$ Mol	Kontrolle	+ Natrium salicylicum $^{80}/_{1000}$ Mol	Kontrolle	+ Natrium salicylicum $^{20}/_{1000}$ Mol
10	Regidität	0	Regidität	0	stärkste Regidität	0
20	starke Regidität	0	starke Regidität	0	Starre	0
25	Starre	0	Starre	nur geringe Tonussteigerung im Fußgelenk	»	nur leichte Tonussteigerung im Fußgelenk
35	»	0	»	beginnende Regidität	»	beginnende Regidität
45	»	0	»	starke Regidität	»	mittlere Regidität
55	»	0	»	starke Regidität	»	starke Regidität
65	»	ganz geringe Tonussteigerung im Fußgelenk	»	mittlere Starre	»	starke Regidität
75	»	ganz geringe Tonussteigerung im Fußgelenk	»	mittlere Starre	»	starke Regidität

Dieses positive Resultat mit Natrium salicylicum und Natrium benzoicum darf man wohl als Experiment crucis auf die Theorie ansehen. Der Unterschied in der Schutzwirkung von Natrium salicylicum gegenüber den Lokalanästhetika ist nur ein quantitativer, insofern die Konzentration bei Natrium salicylicum, die angewandt werden muß, um eine längere Schutzwirkung zu erzielen, relativ höher ist, eine Erscheinung, die vermutlich mit der verschieden starken Eindringungsfähigkeit (Lipoidlöslichkeit) von Natrium salicylicum einerseits und den Lokalanästhetika andererseits in Zusammenhang steht.

Konstitution und Wirkung.

Nach diesen Resultaten entsteht natürlich die Frage, von welchen konstitutionellen Gruppen wohl die Stärke der Komplexneigung der Anästhetika und von Natrium benzoicum bzw. salicylicum abhängig sei. Dabei wird man wohl von der Tatsache ausgehen dürfen, daß das, was sowohl allen Lokalanästhetika wie salicylsaurem und benzoesaurem Natrium gemeinsam ist, der Benzolring ist: Alle Lokalanästhetika enthalten den Benzoylrest. Als Arbeitshypothese entsteht so die Vorstellung, daß die eigentliche Komplexneigung vom Benzolring ausgeht, und die Karboxylgruppe in der Benzoesäure bzw. Salizylsäure nur die Bedeutung eines hydrophilen Faktors hat, um den Benzolring wasserlöslich zu machen. Und die Lokalanästhetika sind, von dem uns hier interessierenden Gesichtspunkt aus, nichts anderes als substituierte Benzoesäuren, und zwar Ester von Benzoesäuren, die aber in diesem Falle nicht durch Karboxylgruppen, sondern durch eine salzfähige Aminogruppe — (Alkanolamine) — wasserlöslich geworden sind. Ist diese Vorstellung richtig, dann müssen sich von einer ganzen Reihe aromatischer Körper vermutungsweise vorher sagen lassen, ob sie Antagonisten der Coffeinstarre sein werden oder nicht. Ein solcher Körper — er war zufällig zur Hand — der den gestellten Bedingungen entspricht, ist z. B. Thyrosinester-Chlorhydrat.



Er enthält den Benzolring und ist, als an sich Wasser schwer bzw. unlöslicher Ester, durch die salzbildungsfähige Aminogruppe wieder wasserlöslich geworden. In der Tat begünstigt er in vitro die Auflösung von Coffein und wirkt am Muskel wie erwartet antagonistisch

gegen die Coffeinstarre, wenn auch erst in relativ höheren Konzentrationen, wie folgendes Protokoll zeigt.

Tabelle 4. Thyrosinester-Chlorhydrat.

Dauer der Einwirkung in Minuten	Coffein $^{10}/_{1000}$ Mol		Coffein $^{10}/_{1000}$ Mol	
	Kontrolle	+ Thyrosinester-Chlorhydrat $^{200}/_{1000}$	Kontrolle	+ Thyrosinester-Chlorhydrat $^{50}/_{100}$
5	beginnende Starre	0	beginnende Regidität	0
15	Starre komplett	0	mittlere Starre	0
30	Starre komplett	beginnende Regidität	Starre	beginnende Regidität
40	Starre komplett	mittelstarke Regidität	»	mittlere Regidität
50	Starre komplett	mittelstarke Regidität	»	mittelstarke Regidität
60	Starre komplett	mittelstarke Regidität	»	mittelstarke Regidität
90	Starre komplett	mittelstarke Regidität	»	mittelstarke Regidität

Nach diesen positiven Resultaten scheint es aussichtsreich auf dem vorliegenden eng umgrenzten Gebiet der alten Frage nach dem Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung nachzugehen: Offenbar ist die Konstitution der Lokalanästhetika und anderer hierher gehöriger Körper zunächst nur maßgebend für die physikalisch-chemische Eigenschaft, nämlich die Komplexneigung mit Coffein, die ihrerseits erst die Wirkung am biologischen Objekt bestimmt. Zwischen Konstitution und Wirkung schiebt sich also etwas Physikalich-chemisches. Die Konstitution ist zwar »ultima causa«, die physikalisch-chemische Eigenschaft, im vorliegenden Falle die Komplexneigung mit Coffein »proxima causa« für die antagonistische Wirkung am Muskel.

Schlußbetrachtung.

Das Ergebnis der vorliegenden Versuche erscheint nach verschiedenen Richtungen beachtenswert, insofern als es hier zum erstenmal gelungen ist, das biologische Phänomen eines Alkaloidantagonismus aus dem Bereich des zunächst nicht weiter analysierbaren Biologischen herauszuführen in das Bereich der physikalisch-chemisch analysierbaren Komponenten. Während man bisher dem Begriff Angriffspunkt — wenigstens bei den Alkaloiden — meist einen topisch-

morphologischen Sinn beilegte (also Endplatten oder Nerven oder Muskelzellen und anderes), erfährt jetzt dieser Begriff eine Verschiebung nach der chemischen Seite hin. Angriffspunkt ist in unserem Sinne eine chemisch definierte Substanz, und das bislang als echter Antagonismus angesprochene Phänomen ist im Grunde genommen ein Pseudoantagonismus; denn die Gegenwirkung der beiden Substanzen Novokain/Coffein vollzieht sich nicht am Zellsubstrat, sondern außerhalb der Zelle, und demnach ist Novokain viel eher als Antidot des Coffeins anzusprechen denn als Antagonist.

Gleichzeitig ergibt sich aus diesen Befunden, wie fehlgeleitet die Schlüsse sein können, lediglich aus antagonistischen Giftversuchen auf den zellulären Angriffspunkt des ersten Giftes zu schließen, worauf übrigens schon Magnus eingehend hingewiesen hat.

Naturgemäß entsteht sofort die Frage, ob es sich in dem vorliegenden Befunde um einen Einzelfall handelt oder ob auch andere bekannte Alkaloidantagonismen, z. B. Atropin/Muskarin/Cholin dem dem Novokain/Coffeintypus folgen, das heißt, ob etwa Atropin die Cholingruppe durch irgendwelche chemische Bindungen unwirksam macht. Darüber sind Versuche im Gange, ebenso zur Aufklärung der mannigfachen anderen Antagonismen, die am Muskel mit Novokain beobachtet sind, z. B. bei Veratrin, Nikotin Cholingruppen usw. Es scheint in der Tat, daß Novokain/Veratrin dem Coffeintypus folgt; dafür spricht, daß z. B. Veratrinbase, die sehr schwer wasserlöslich ist, auf Novokainzusatz in Lösung geht, sich sonach ähnlich verhält wie Coffein[1]. Selbstverständlich wäre es durchaus ungerechtfertigt, nun alle Antagonismen diesem einzigen Schema unterzuordnen, zumal z. B. Novokain auch den nervös bedingten Muskeltonus zu lösen imstande ist. Eine generelle Entscheidung ist eben nicht gangbar, vielmehr ist jeder Einzelfall für sich zu untersuchen.

Sieht man nun ab gerade von dem antagonistischen Phänomen, so ergeben sich aus den vorhin beschriebenen Befunden neue Gedanken über die Alkoloidwirkungen an der Zelle überhaupt: Genau wie Novokain mit Coffein eine reversible Komplexverbindung eingeht, könnte man annehmen, daß die verschiedenen Alkaloide bei ihrer Einwirkung auf die Zelle irgendeinen normalen Zellbestandteil in reversibler Komplexbildung beschlagnahmen, ihn so aus dem normalen Zellgetriebe

1) Neue Versuche haben ergeben, daß auch Natrium salicylicum, sowie Thyrosinesterchlorhydrat die Veratrinbase in Lösung bringt und — in voller Analogie zum Verhalten des Coffeins — die Veratrinzuckung aufhebt bzw. verhindert; auch die Azetylcholinkontraktur wird durch Natrium salicylicum verhindert bzw. aufgehoben, worüber demnächst ausführlicher berichtet wird.

ausschalten und zu einer reversiblen Funktionsstörung führen. Und die Spezifität der Alkaloide würde dann darauf beruhen, daß die verschiedenen Alkaloide eben eine verschiedene Komplexneigung gegen ganz verschiedene Zellbestandteile hätten, z. B. Atropin gegen die Cholingruppe usw.; auch hierüber sind Versuche im Gange.

Zusammenfassung.

Der Antagonismus der Lokalanästhetika gegenüber dem Coffeineffekt am Muskel beruht darauf, daß die Lokalanästhetika — in diesem Falle nicht am Muskel — sondern am Coffein angreifen, dasselbe komplexartig binden und dadurch unwirksam machen. Damit im Zusammenhange wird gezeigt, daß auch eine Reihe anderer Substanzen, die keine Lokalanästhetika sind, aber mit Coffein komplexartige Verbindungen eingehen, z. B. Natrium salicylicum, ebenfalls die Coffeinstarre hemmen. Der »Antagonismus« spielt sich demnach nicht am Zellsubstrat selbst ab, sondern extrazellulär, und Novokain und Natrium salicylicum sind eher als Antidot denn als Antagonist des Coffeins anzusprechen.

XXIV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Königsberg.

Verminderung der Entzündungsbereitschaft durch Säurezufuhr. Das Wesen der entzündungshemmenden Wirkung des Atophans.

Von

Käte Fuerst.

(Mit 1 Kurve.)

(Eingegangen am 20. XI. 1924.)

Vom Calciumion sind zwei Wirkungen näher bekannt: 1. Es wird die Erregbarkeit der Muskeln gesteigert, wenn ihnen, bzw. ihrer Zwischenflüssigkeit, Calciumionen entzogen werden; umgekehrt setzt eine Vermehrung des Kalkgehaltes die neuromuskuläre Erregbarkeit herab, so daß eine pathologisch gesteigerte Erregbarkeit nervöser Gebilde, wie sie bei verschiedenen Formen von Tetanie besteht, durch Kalkzufuhr vermindert oder aufgehoben werden kann. Nach Freudenberg und György (5, 7) ist das Zustandekommen tetanoider Symptome im Gegensatz zu der früher herrschenden Auffassung nicht auf die absolute Erniedrigung des Kalkbestandes zurückzuführen, sondern auf die Herabsetzung der Calciumionisierung. Eine Vermehrung der Calciumionen im Blut kann nun auch dadurch bewirkt werden, daß man die C_H im Blut durch Zufuhr von Salmiak (Freudenberg und György), von saurem Ammonphosphat (Adlersberg und Porges 1), oder von Salzsäure (Scheer 12) steigert. Andererseits haben I. B. S. Haldane, Hill und Luck (8) gefunden, daß Calciumchlorid Azidose erzeugt, indem Bikarbonat nach und nach im Körper durch Chlorid ersetzt wird. Nach Gamble, Ross und Tisdall (6) hat 1 g $CaCl_2$ dieselbe Säurewirkung wie 75 ccm n/10 Salzsäure, denn das Chlorion wird in höherem Maße resorbiert als das Ca-Ion. Ob die Dämpfung der neuromuskulären Übererregbarkeit durch Steigerung der Ca- oder H-Ionen zustandekommt, läßt sich bei der Abhängigkeit beider Faktoren voneinander — wenigstens an verwickelten biologischen Systemen — nicht entscheiden.

2. Nach Darreichung von Calcium hat man eine entzündungshemmende Wirkung an Haut und Schleimhäuten beobachtet und als »adstringierende Fernwirkung« bezeichnet. Die Frage, ob diese entzündungshemmende Wirkung des Calciumchlorids, die »Gefäßdichtung«, auch eine Wirkung der Calciumionen ist, und ob hier — ebenso wie bei der Behandlung der Tetanie — Chlorcalcium durch Säure oder azidotisch wirkende Salze (NH_4Cl) vertretbar ist, scheint experimentell noch nicht bearbeitet zu sein. Eine Arbeit von Wieland und Schoen 18) bringt eine Beobachtung, die einen Beitrag zu dieser Frage darstellt: Fast unerträgliches Hautjucken und urtikariaartige Eruptionen, die bei einer Versuchsperson im Anschluß an Morphineinspritzungen aufzutreten pflegten, konnten mit derselben Sicherheit durch Ammoniumchlorid wie durch Calciumchloridgaben beseitigt werden.

Meine Untersuchungen sollten nun eine klare Entscheidung darüber bringen, ob ein künstlich hervorgerufener Entzündungsvorgang wie durch Chlorcalcium, so auch durch Säurezufuhr gehemmt werden kann.

Methodik.

Um die stets, auch bei gleichartigen Tieren, vorhandenen »individuellen« Unterschiede auszuschalten, mußte ein Verfahren gesucht werden, das eine unter Umständen mehrmalige Wiederholung des Versuches an demselben Tiere — ohne und mit Behandlung — gestattet. Ferner war es erwünscht, eine Methode zu finden, bei der der Grad der Entzündung oder wenigstens der Grad der Entzündungshemmung mit einiger Sicherheit geschätzt werden konnte. Versuche, den Grad der Senfölchemosis unter verschiedenen Bedingungen zu vergleichen, haben — zumal zeitlich auseinanderliegende Beobachtungen verglichen werden mußten — nicht befriedigt.

Die Versuchsanordnung von Rosenow (11) gibt in der Zeit, die zwischen der subkutanen Einspritzung von Fluoresceinnatrium und dem Auftreten der »Ehrlichschen Linie« in der vorderen Augenkammer verstreicht, einen guten zahlenmäßigen Wert für die Gefäßdichtung; leider sind schon bei der Nachprüfung der Rosenowschen Versuche an kalkbehandelten Tieren widersprechende Ergebnisse erhalten worden. So kommt es gelegentlich vor, daß ein Tier nach Einspritzung von Calciumchlorid die Ehrlichsche Linie früher zeigt als in unbehandeltem Zustand — ein Widerspruch, der vielleicht damit zusammenhängt, daß die Bedingungen der Resorption des Farbstoffes aus dem Unterhautbindegewebe nicht genügend beherrscht werden können.

Gut bewährt hat sich mir eine Versuchsanordnung, bei der auf der von Haaren entblößten Rückenhaut von Kaninchen durch Betupfen mit Senföl Entzündungsherde gesetzt werden, deren Intensität man entweder durch Anwendung verschiedener Senfölkonzentrationen oder durch mehr oder weniger lange Einwirkungsdauer des Reizmittels abstufen kann.

Im einzelnen wurde folgendermaßen verfahren: Je ein kleines Filtrierpapierblättchen von 4 mm Durchmesser wird mit Senföl in 30, 40, 50,

60 und 70%iger Lösung in Olivenöl getränkt und durch sanftes Abstreichen am Flaschenhals von der überschüssigen Flüssigkeit befreit; die fünf Blättchen werden in Abständen von etwa 3—4 cm voneinander durch Überkleben mit einer kreisrunden Scheibe angefeuchteten englischen Pflasters von 2 cm Durchmesser auf der entblößten Haut befestigt. Zur Entfernung der Haare wurden die Tiere gerupft, was leicht gelingt und gegenüber der Enthaarung mit Strontiumsulfid den Vorteil bietet, daß sich auch nachträglich keine Reizerscheinungen einstellen. Nach 1 Stunde, während der das Tier aufgebunden bleibt, werden die Pflaster mit den Senfölblättchen abgenommen; dann wird der Erfolg der Reizung (Rötung, Quaddelbildung, Durchmesser der Entzündungszone) beobachtet und aufgezeichnet. Genau in derselben Weise wird, gewöhnlich an der entsprechenden Stelle der anderen Seite, verfahren, nachdem die Behandlung des Tieres mit Calciumchlorid, Säure usw. eingeleitet ist. Häufig wurde einige Tage später der Blindversuch wiederholt, um den Einwand einer »Hautimmunität« auszuschalten. Es ist zu beachten, daß die Enthaarung der Haut in den zu vergleichenden Versuchen in demselben Zeitabstand vor der Aufbringung der Senfölmarken erfolgen muß, da Hautstellen, die schon einige Tage haarfrei waren, herabgesetzte Empfindlichkeit zeigen. In einer Anzahl späterer Versuche wurde nur mit reinem Senföl gearbeitet; um Abstufungen zu erhalten, wurden die einzelnen Marken nach verschieden langer Zeit, 2, 6, 18 Minuten, abgenommen.

Welche der beiden Methoden man anwendet, man erhält beim unbehandelten Tier an den Stellen, wo die Senfölblättchen gelegen hatten, Entzündungsherde von mit der Intensität des Reizes steigendem Durchmesser; entsprechend nimmt auch der Grad der Rötung, des Ödems (Quaddelbildung) und der Blutaustritte ins Gewebe zu.

In einleitenden Versuchen wurde geprüft, ob sich die entzündungshemmende Wirkung des Calciumchlorids durch die eben beschriebene Methode sicher nachweisen läßt. Ein solcher Versuch soll ausführlich mitgeteilt werden, um das Verfahren in allen Einzelheiten zu erläutern. In dem Versuchsbericht sind die Senfölmarken des Vorversuches durch den Buchstaben M mit arabischen, die des Hauptversuches — nach Behandlung mit Calciumchlorid — mit römischen Ziffern bezeichnet; den höheren Zahlen entspricht der stärkere Reiz.

Versuch 3.

Kaninchen, 1120 g Gewicht.

17. VIII. 1924. $6^h\,00'$ p. m. Senfölmarken (100%) auf die frisch gerupfte Haut gebracht, links.

M 1 nach 2 Minuten entfernt
» 2 » 6 » »
» 3 » 18 » »
Temperatur rektal 39,8°.

$7^h\,00'$ p. m. M 1, M 2, M 3. Rötung aller Marken, um die geröteten Stellen herum Quaddeln. Rötung nimmt von M 1 bis M 3 allmählich an Intensität zu. An den geröteten Stellen reichliche Blutpunkte.

18. VIII. 10^h 30′ a. m. Rötung an allen Marken gleichmäßig zunehmend stärker geworden, noch keine Schorfbildung.

11^h 00′ a. m. 1 ccm 5 %ige Calciumchloridlösung subkutan
11^h 30′ a. m. 2 » 5 » » »
12^h 00′ mittags. 2,5 » 5 » » »
12^h 30′ p. m. 3 » 5 » » »
1^h 00′ p. m. 3 » 5 » » »

3^h 30′ p. m. Senfölmarken (100 %) auf die frisch gerupfte Haut gebracht, rechts. 2 ccm 5 %ige Calciumchloridlösung subkutan.

M I nach 2 Minuten entfernt
M II » 6 » »
M III » 18 » »

Temperatur rektal 39,3°.

4^h 30′ p. m. Rötung aller Marken, aber an Intensität und Größe geringer als an der linken Seite. M I und M II deutlich geringer als M 1 und M 2. M III ist M 1 vergleichbar. Quaddelbildung rechts geringer als links.

19. VIII. 10^h 00′ a. m. Links Schorfe; rechts Entzündung zurückgegangen.

20. VIII. 10^h 00′ a. m. Keine Schorfe rechts.

Die folgende Tabelle bringt ferner noch in gekürzter Form einige andere Versuche dieser Art. Hier, wie auch in den folgenden Zusammenstellungen, sind in der Spalte »Erfolg« mit + die Versuche bezeichnet, in denen eine deutlich verminderte Entzündungsbereitschaft festzustellen war, mit — die, in denen kein Einfluß der Behandlung beobachtet werden konnte.

Tabelle 1.

Wirkung von $CaCl_2$ auf die Entzündungsbereitschaft.

Versuch	Tiergewicht in g	$CaCl_2$ (in g/1 kg Tier) subkutan	Erfolg	Rektaltemperatur		Allgemeinbefund des Tieres
				Vorversuch	Hauptversuch	
1	920	0,9	+	—	—	Tier matt; zentrale Lähmung; Exitus am nächsten Tag.
2	850	0,24	—	—	—	matt, frißt nicht.
3	1120	0.6	+	39,8	39,3	munter, frißt.
4	1950	0,8	+	39,2	37,8	» »

I. Der Einfluß von Säurezufuhr auf die Entzündung.

Nachdem die eben erwähnten Versuche mit Calciumchlorid die Brauchbarkeit des Verfahrens erwiesen hatten, wurde es zur Prüfung der Säurewirkung angewendet.

Nach dem Vorgang von Walter (17) wurde Tieren, nachdem die erste Prüfung der normalen Hautempfindlichkeit erledigt war, Salzsäure mit der Schlundsonde verabreicht, und zwar erhielt jedes Kaninchen 21, 16 und 1 Stunde vor der Senfölprobe auf 1 kg berechnet 50—80 ccm n/10 HCl.

Um einen Einblick zu erhalten, in welchem Grad die Salzsäurezufuhr auf das Basen-Säuregleichgewicht des Blutes einwirkt, wurde in einigen Versuchen vor dem Vor- und während des Hauptversuchs Blut aus einer Jugularvene entnommen und nach der van Slykeschen Methode auf sein CO_2-Bindungsvermögen (»Alkalireserve«) geprüft. Ich habe mich mit der Bestimmung eines Punktes der CO_2-Bindungskurve begnügt. In den Versuchsberichten ist als Alkalireserve die Menge CO_2 in Kubikzentimetern angegeben, die von 1 ccm Blut im Gleichgewicht mit meiner eigenen Ausatmungsluft gebunden wird; den meisten Zahlen liegen gut übereinstimmende Doppelbestimmungen zugrunde.

Eine Anzahl dieser Versuche findet sich gekürzt in der angeschlossenen Tabelle.

Tabelle 2.

Wirkung der Salzsäure auf die Entzündungsbereitschaft.

Versuch	Tiergewicht in g	HCl (in g/1 kg Tier) per os	Erfolg	Alkalireserve des Blutes		Rektaltemperatur		Allgemeinbefinden des Tieres
				Vorversuch	Hauptversuch	Vorversuch	Hauptversuch	
5	850	0,7	+	—	—	—	—	etwas matt.
6	1010	0,6	+	—	—	—	—	munter, frißt.
7	1300	0,6	+	0,38	0,28	38°	37,5°	» »
8	1170	0,6	+	—	—	—	—	» »
9	1350	0,6	+	—	—	—	—	» »
10	2500	0,6	+	0,54	0,45	38°	37°	» »
11	1220	0.6	+	0,39	0,25	39°	38°	» »
12	2300	0,65	+	—	—	38,8°	39,8°	etwas matt.
13	1780	0,6	+	—	—	39,1°	39°	munter, frißt.

Mit diesen Versuchen ist der Nachweis geliefert, daß Säurezufuhr ebenso entzündungswidrig wirkt wie die von Chlorcalciumgaben. In beiden Fällen tritt dieselbe Blutveränderung — Abnahme des Bikarbonatgehaltes — auf, die dann ihrerseits u. a. eine Zunahme der verfügbaren Ca-Ionen verursacht.

II. Die Atophanwirkung.

Wie von Wiechowski und Starkenstein (16) gezeigt worden ist, kommt dem Atophan eine ähnliche entzündungshemmende Fernwirkung zu, wie wir sie von Calciumchlorid — und durch die eben beschriebenen Versuche von der Salzsäure — her kennen. Bei der

Ähnlichkeit der Bilder lag der Gedanke nahe, auch die Atophanwirkung auf eine entsprechende Veränderung im Basen-Säuregleichgewicht des Organismus zurückzuführen, zumal die von Starkenstein (15) als wahrscheinlich angenommene Deutung der Atophanantiphlogose als einer »Protoplasmawirkung« kaum befriedigen kann.

Meine Versuche wurden entsprechend angestellt wie die oben über die Salzsäurewirkung mitgeteilten. Nach dem Vorversuch erhielten die Tiere Atophannatrium (Schering), bzw. phenylcinchoninsaures Natrium (Kahlbaum) in 10%iger Lösung in der Menge von 0,3—0,5 g pro Kilogramm Körpergewicht intramuskulär eingespritzt, in zwei Versuchen 0,7—0,5 g pro Kilogramm Tier mit der Schlundsonde. 1—1½ Stunden später wurde die Senfölprobe wiederholt. In jedem Fall wurde die Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes nach van Slyke im Vor- und im Hauptversuch ermittelt; die Blutentnahme geschah auch hier jeweils während des Vor- und während des Hauptversuches. Die Versuche finden sich in folgender Tabelle.

Tabelle 3.

Wirkung von Atophan auf die Entzündungsbereitschaft.

Versuch	Tiergewicht in g	Atophannatrium (in g/1 kg Tier)	Erfolg	Alkalireserve des Blutes		Rektaltemperatur		Allgemeinbefinden des Tieres
				Vorversuch	Hauptversuch	Vorversuch	Hauptversuch	
14	2250	0,5 intramuskulär	+	0,52	0,52	38°	35°	matt, Krämpfe, erholt sich.
15	2400	0,4 intramuskulär	+	0,48	0,54	39°	36°	matt, erholt sich.
16	2400	0,4 per os	—	0,47	0,48	38,5°	38,3°	munter, frißt.
17	2100	0,7 » »	+	0,52	0,51	38,5°	36,5°	» »
18	1850	0,5 intramuskulär	+	0,54	0,51	39°	33°	Exitus 4½ Stunden nach der Injektion.
19	1655	0,5 intramuskulär	+	—	—	39,5°	35°	matt, erholt sich.
20	2350	0,5 intramuskulär	+	—	—	37,8°	34°	matt, Exitus 12 Std. nach der Injektion.
21	2120	0,2 intramuskulär	—	—	—	39,4°	38°	munter, frißt.
22	3350	0,4 intramuskulär	+	—	—	40°	36,2°	» »
23	1800	0,3 intramuskulär	—	—	—	39,4°	37,3°	» »

In diesen Versuchen konnte vor allem in Übereinstimmung mit Starkenstein und Wiechowski eine deutliche entzündungshemmende

Wirkung des Atophans nachgewiesen werden. Die Blutgasuntersuchungen ergeben nun — im Gegensatz zu den im ersten Teil meiner Arbeit erwähnten Versuchen — in keinem Fall eine Verminderung, manchmal sogar eine leichte Vermehrung der Alkalireserve. Auffällig war das Verhalten der Körpertemperatur: In allen Fällen, wo eine Entzündungshemmung festgestellt war, trat ein Absinken um mehrere Grade ein, während in den Versuchen (16, 21 und 23), wo das Atophan sich als unwirksam erwies, auch die Rektaltemperatur hoch blieb.

Starkenstein hat die Frage eines Zusammenhanges zwischen Entzündungshemmung und Temperaturherabsetzung in seiner Arbeit auch erörtert und teilt einen Versuch mit (a. a. O., S. 187), in dem Papaverin, das auch temperaturerniedrigend wirkt, die Senfölchemosis nicht zu hemmen vermag. Dieser Versuch (13) ist aber mit dem dazugehörigen Atophanversuch (12) nicht vergleichbar: Bei dem Papaverintier fällt die Temperatur nur um 2° und steigt sehr schnell wieder an, während der Abfall beim Atophantier 4° beträgt.

Die Haut der mit Atophan behandelten Tiere fühlt sich kühl an; es war daran zu denken, daß ihre geringe Reaktionsfähigkeit dem Senföl gegenüber damit in Zusammenhang steht. Einen Hinweis darauf gibt Versuch 18, wo bei einem Kaninchen eine deutliche Herabsetzung der Senföldermatitis unter Atophan zu erkennen war. 2 Stunden nach der Atophaninjektion wurde das Tier mit einem elektrischen Heizkissen zugedeckt, mit dem Erfolg, daß nunmehr die Entzündung voll in Erscheinung trat, sogar stärker als vorher ohne Atophan.

Dieser Versuch und die Tatsache, daß nach Atophan neben einer starken Herabsetzung der Körpertemperatur eine Verminderung der Hautempfindlichkeit regelmäßig zu beobachten ist, lassen sich wohl durch die Annahme erklären, daß dem Sinken der Körperwärme eine geringere Durchblutung der Haut entspricht — oder vielleicht folgt —, die nun erst die Bedingung für die Entzündungshemmung darstellt. Durch die Behandlung mit hohen Atophandosen wäre also ein ähnlicher Zustand geschaffen, wie durch die uralte antiphlogistische Behandlung mit kalten Umschlägen.

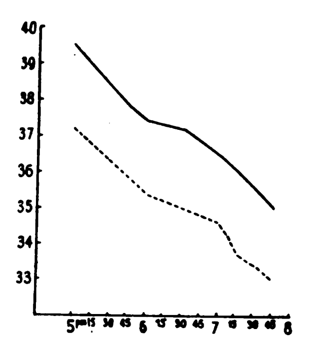
Versuche, durch Beobachtung der Ohrgefäße des Kaninchens bei schwacher Vergrößerung im durchfallenden Licht eine Atophanwirkung auf die Blutversorgung der Haut unmittelbar festzustellen, haben zu keinem brauchbaren Ergebnis geführt; ich bin deshalb dazu übergegangen, die Temperatur der Haut als Maß ihrer Durchblutung vor und während der Atophanvergiftung zu bestimmen.

Quecksilberthermometer zu Hauttemperaturmessungen sind angegeben von Öhler (10), Schmidt und Weiss (13), Sommer (14) u. a. Daß die auf diese Weise erhaltenen Resultate, wegen des langsamen Ansprechens des Quecksilberthermometers und wegen des erheblichen Wärmeentzuges infolge seiner großen Masse, ungenügend sind, ist erklärlich und wird auch zum Teil von den Untersuchern zugegeben. Differentialthermometrische Messungen kamen für meine Zwecke nicht in Frage; es blieb mir also nur übrig, den schon von Benczur und Jonas (2) und von Hirsch und Müller (9) beschrittenen Weg der Temperaturmessung mittels Thermoelektrizität einzuschlagen. Nachdem meine Untersuchungen schon abgeschlossen waren, erhielt ich Kenntnis von den Hauttemperaturbestimmungen Cobet und Bramigks (4), die die von der Haut ausgehenden Wärmestrahlen durch einen Hohlspiegel auf eine Thermosäule konzentrieren und die entstehenden elektrischen Ströme mit Hilfe eines Schleifengalvanometers messen.

Ich benutzte ein Thermoelement, dessen zum Auflegen auf die Haut bestimmte Lötstelle aus Silberdraht von 0,2 mm Durchmesser und Konstantandraht von 0,3 mm bestand; die andere indifferente Lötstelle Silber-Kupfer und Konstantan-Kupfer befand sich in einem Ölbad, das in einer mit schmelzendem Eis gefüllten Dewarflasche versenkt war und damit auf konstanter Temperatur von 0° gehalten wurde. Die durch Temperaturänderungen an der Silber-Konstantanlötstelle entstehenden Ströme wurden in Ermangelung eines handlicheren Instrumentes mit einem Spiegelgalvanometer, das mir freundlichst aus dem Physiologischen Institut von Herrn Prof. Weiss zur Verfügung gestellt war, gemessen. Um absolute Werte zu erhalten, mußte die Apparatur geeicht werden. Dazu wurde die differente Lötstelle zusammen mit einem Beckmannschen Thermometer in ein Ölbad gebracht; dies Ölbad stand in einer mit Öl gefüllten Dewarflasche, deren Inhalt mittels einer Heizspirale erwärmt und mit einem Rührwerk dauernd durchmischt wurde. Die einzelnen Temperaturgraden entsprechenden Galvanometerausschläge wurden aufgezeichnet; aus einer kurvenmäßigen Darstellung konnten durch graphische Interpolation auch die Zwischenwerte mit hinreichender Genauigkeit abgelesen werden, zumal ich mich mit der Bestimmung auf Zehntelgrade begnügte. Die Messung geschah so, daß die differente Lötstelle unter möglichst geringer Druckanwendung auf die von Haaren entblößte Kaninchenhaut, nicht aber auf die entzündeten Stellen, aufgelegt wurde. Vor jeder Messung wurden die Galvanometerausschläge nochmals thermometrisch geprüft.

In allen Versuchen hat sich ergeben, daß die Kurven der Haut- und Rektaltemperatur einander durchaus parallel verlaufen; der Unterschied zwischen beiden Temperaturen beträgt 1—2,8°. Die feineren zeitlichen Verhältnisse konnten mit der mir zur Verfügung stehenden trägen Apparatur leider nicht geklärt werden. Ein solcher Versuch

über die Beeinflussung von Körper- und Hauttemperatur durch Atophan ist in folgendem Diagramm wiedergegeben:



Kurve 1. Versuch 19 (vgl. Tabelle 4). Abszisse: Zeit in Stunden und Minuten. Ordinate: Temperatur in ° C. —— Rektaltemperatur. ······ Hauttemperatur.

Die folgende Tabelle enthält eine Anzahl Versuche, in denen neben der Beeinflussung der Senfölentzündung auch das Verhalten der Körper- und Hauttemperatur unter Atophan beobachtet wurde.

Tabelle 4.

Wirkung von Atophan auf Entzündungsbereitschaft, Rektal- und Hauttemperatur.

Versuch	Tiergewicht in g	Atophannatrium (in g/1 kg Tier) intramuskulär	Erfolg	Temperatur	Temperatur vor Atophan 30 Min.	danach 30 Min.	danach 45 Min.	danach 60 Min.	danach 75 Min.	danach 90 Min.	danach 18 Std.
19	1655	0,5	+	Rektal	39,5	37,4	37,2	36,5	36,1	35,0	38,6
				Haut	37,2	35,4	35,0	34,0	33,6	33,0	37,4
20	2350	0,5	+	Rektal	38,4	37,5	37,1	36,4	36,0	34,0	—
				Haut	36,8	36,8	36,1	34,9	35,5	33,0	—
21	2120	0,2	—	Rektal	39,4	38,5	38,1	38,2	38,0	39,1	39,2
				Haut	38,1	36,7	36,7	37,0	36,7	37,1	37,8
22	3350	0,4	+	Rektal	40,0	39,3	38,8	38,4	36,2	36,3	38,6
				Haut	38,7	38,0	37,2	36,9	33,0	33,7	37,5
23	1800	0,3	—	Rektal	39,4	38,9	38,1	37,8	37,1	38,3	—
				Haut	38,1	37,5	36,9	36,3	36,2	37,3	—

Diese Versuche ergeben, daß eine entzündungshemmende Wirkung des Atophans nur da festzustellen ist, wo Haut- und Rektaltemperatur wesentlich absinken, und zwar bleibt die Atophanwirkung

in den Fällen aus, wo das Minimum der Hauttemperatur 36° und mehr beträgt.

Nachdem so der Zusammenhang zwischen Atophanantiphlogose und seiner Wirkung auf die Körpertemperatur geklärt war, beschäftigte mich weiter die Frage, ob die Entzündungshemmung durch Behandlung mit Calciumchlorid oder Salzsäure, bei der ich eine wesentliche Herabsetzung der Rektaltemperatur nicht hatte feststellen können, etwa mit einer Erniedrigung der Hauttemperatur einherginge. Diese Versuche, die in der folgenden Tabelle zusammengestellt sind, haben zu einem völlig negativen Ergebnis geführt: Auch hier gehen die Kurven der Haut- und Rektaltemperatur einander parallel, aber wir finden Entzündungshemmung — im Gegensatz zu dem bei Atophan beschriebenen Ergebnis — auch dann, wenn die Hauttemperatur nur unwesentlich herabgesetzt ist.

Tabelle 5.

Wirkungen von Calciumchlorid und Salzsäure auf Entzündungsbereitschaft, Rektal- und Hauttemperatur.

Versuch	Tiergewicht in g	Art und Menge (in g/1 kg Tier)	Erfolg	Temperatur	Temperatur vor der Gabe 30 Min.	danach 30 Min.	danach 60 Min.	danach 2 Std.	danach 6 Std.	danach 24 Std.
12	2300	0,65 HCl	+	Rektal	40,0	39,1	38,2	39,8	39,0	39,2
		per os		Haut	37,6	37,0	36,0	37,0	36,7	39,9
13	1780	0,6 HCl	+	Rektal	39,5	39,1	38,8	39,2	39,0	—
		per os		Haut	38,1	37,9	37,2	38,0	37,7	—
3	1120	0,6 $CaCl_2$	+	Rektal	39,8	39,3	39,2	38,7	39,3	—
		subkutan		Haut	38,3	38,3	38,0	37,6	37,8	—
4	1950	0,8 $CaCl_2$	+	Rektal	39,2	39,1	38,4	38,5	37,8	39,1
		subkutan		Haut	37,6	38,0	36,9	36,9	36,5	37,6

Daraus geht hervor, daß dem Vorgang der Entzündungshemmung durch Atophan ein andersartiger Mechanismus zugrunde liegt, wie dem durch Calciumchlorid oder Salzsäure. Wenn wir die entzündungshemmende Wirkung des Atophans einordnen wollen, so wäre sie in ihrem Enderfolg den örtlich kühlenden Maßnahmen an die Seite zu stellen. Es ist freilich nicht sehr wahrscheinlich, daß diese erst nach toxischen Gaben nachweisbare Wirkung des Atophans bei der Anwendung dieses Mittels am kranken Menschen überhaupt in Betracht kommt.

Zusammenfassung.

Es wird eine Methode angegeben, die den Einfluß entzündungswidriger Maßnahmen wiederholt an demselben Tier (Kaninchen) festzustellen und einigermaßen quantitativ zu schätzen gestattet. Mit dieser Methode wird nachgewiesen, daß Salzsäure in derselben Art wie Calciumchlorid entzündungshemmend wirkt. In beiden Fällen kommt es zu einer Verschiebung des Basen-Säuregleichgewichts nach der sauren Seite.

Andersartig ist die Entzündungshemmung durch Atophan zu deuten. Hier bleibt das CO_2-Bindungsvermögen des Blutes ungestört, es kommt aber zu einer starken Erniedrigung der Hauttemperatur, die — ebenso wie die durch örtliche Abkühlung hervorgerufene — entzündungswidrig wirkt.

Literatur.

1. D. Adlersberg und O. Porges, Klin. Wochenschr. 1922, S. 2024. — 2. D. Benczur und A. Jonas, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1890, Bd, 46, S. 19. — 3. R. Chiari und H. Januschke, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1911, Bd. 65, S. 120. — 4. R. Cobet und F. Bramigk, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1924, Bd. 144, S. 45. — 5. E. Freudenberg und P. György, Klin. Wochenschr. 1922, S. 222 und S. 410. — 6. Gamble, Ross and Tisdall, Americ. Journ. of dis. of childr. 1923, Bd. 25, zit. nach D. Adlersberg, Klin. Wochenschr. 1924, S. 1556. — 7. György, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1399. — 8. I. B. S. Haldane, Hill and Luck, Journ. of physiol. 1923, Bd. 57, S. 301. — 9. C. Hirsch und O. Müller, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1903, Bd. 75, S. 280. — 10. J. Öhler, Ebenda 1904, Bd. 80, S. 245. — 11. G. Rosenow, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 1916, Bd. 4, S. 427. — 12. K. Scheer, Jahrb. f. Kinderh. 1922, Bd. 97, S. 130. — 13. L. Schmidt und E. Weiss, Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 219. — 14. E. Sommer, Berl. klin. Wochenschr. 1903, S. 908. — 15. E. Starkenstein, Bioch. Zeitschr. 1920, Bd. 106, S. 142. — 16. E. Starkenstein und W. Wiechowski, Prag. med. Wochenschr. vom 16. I. 1913. — 17. Fr. Walter, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1877, Bd. 7, S. 148. — 18. Hermann Wieland und R. Schoen, Ebenda 1923, Bd. 100, S. 190.

XXV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Die pharmakologische Wertbestimmung der Abführmittel.

Von

Hermann Fühner.

(Eingegangen am 25. XI. 1924.)

Wenn auch für die gebräuchlichen Abführmittel die durchschnittlichen Gaben bekannt sind, die beim Menschen Abführwirkung besitzen, so scheinen doch an demselben gesunden oder kranken Individuum mit den verschiedenen Produkten durchgeführte Versuchsreihen zu fehlen. Auch vergleichende Versuche über die Tierwirksamkeit der Abführmittel dürften bisher nicht angestellt sein und wir wissen darum heute noch nicht genau, inwieweit die Wirkung am Tier der am Menschen parallel geht. Wohl wird schon seit Buchheim vom Kaninchen angegeben, daß es sich zu Abführversuchen nicht eignet, d. h. offenbar sich anders verhält als der Mensch, während Hunde und noch mehr Katzen immer zur Prüfung von Abführmitteln Verwendung fanden, so u. a. in der Untersuchung von Podwyssotzki[1]) über Podophyllin, von Meyer[2]) über Rizinusöl und Aloë und von Magnus[3]) und seinen Schülern über verschiedene Abführmittel. Diese beiden Tierarten reagieren, wie auch aus der tierärztlichen Literatur hervorgeht, anscheinend in vielen Fällen menschenähnlich; doch nicht immer ist dies der Fall: Es sei hier nur auf den weitgehenden, schon durch v. Vámossy[4]) beobachteten Unterschied in der Wirkungsstärke des Phenolphthaleïns an den genannten Karnivoren und dem Menschen hingewiesen.

1) V. Podwyssotzki, Dieses Archiv 1881, Bd. 13, S. 29.

2) H. Meyer, Ebenda 1891, Bd. 28, S. 145 und 186.

3) R. Magnus, Vergl. Übersicht der Arbeiten in A. Heffter, Handbuch d. exp. Pharmakologie, Bd. II, 2. Berlin 1924, S. 1592 ff.

4) Z. v. Vámossy, Therapie d. Gegenwart 1902, S. 201.

Es fragte sich, ob nicht andere gebräuchliche Versuchstiere, namentlich Ratten als Omnivoren, sich menschenähnlicher verhalten als Hund und Katze. Versuche hierüber sind beabsichtigt. An dieser Stelle soll über Versuche mit Abführmitteln an weißen Mäusen[1]) berichtet werden, Tiere, die sich wegen ihrer Kleinheit und leichten Beschaffbarkeit zu Reihenversuchen am besten eignen.

In meinen Versuchen wurden die wichtigsten vegetabilischen Abführmittel neben Phenolphthaleïn, mehreren Anthrachinonderivaten und einigen anorganischen Substanzen geprüft. Mit Ausnahme des Rizinusöls wurden alle innerlich in Pillenform verabreicht, da sie auch beim Menschen am häufigsten in nicht gelöster Form Verwendung finden. Es erschien mir als Hauptaufgabe, festzustellen, inwieweit die Wirksamkeit der genannten Produkte an der Maus der am Menschen parallel geht. Weiter aber hielt ich es für wichtig, die pharmakologische Wertbestimmung der gebräuchlichen Abführmittel durchzuführen, um Standardwerte zu erhalten für zu prüfende neue synthetische oder natürliche Abführmittel. Eine Aufgabe in dieser Richtung war für mich die äußere Veranlassung zu vorliegender Untersuchung:

Von der chemischen Fabrik Schimmel & Co. erhielt ich frische Rhizome mehrjähriger Rhabarberpflanzen, die auf Versuchsfeldern dieser Firma in Miltitz bei Leipzig aus Samen von Rheum tanguticum Tschirch kultiviert worden sind. Ich habe die Untersuchung dieser Droge 1922 begonnen, um in erster Linie aufzuklären, inwieweit aus dieser Gebirgspflanze der Hochebenen Innerasiens hier im Tiefland eine der chinesischen gleichwertige Ware erzielt werden kann. Mein Mitarbeiter, der Assistent am Institut, Dr. Braun, wird später ausführlicher über diese Rhabarberuntersuchung berichten. In die vorliegende Arbeit sind einige vorläufige Ergebnisse seiner Prüfung aufgenommen worden.

Versuchsanordnung.

Zur Verwendung gelangten weiße Mäuse im Gewicht von 15 bis 20 g. Von den Abführmitteln wurde Rizinusöl den Tieren aus einer graduierten 1 ccm-Pipette in die Mundhöhle eingeflößt und von

---

1) Nach Abschluß dieser Arbeit erhielt ich von Herrn Prof. Zörnig, Basel, die Dissertation seines Schülers H. Göldlin v. Tiefenau über den Rhabarber, aus der hervorgeht, daß Dr. G. zusammen mit Privatdozent Dr. Uhlmann, Basel, Abführversuche an Mäusen mit Rhabarberextrakten angestellt hat, die den Tieren mit der Schlundsonde beigebracht wurden.

diesen verschluckt, während z. B. 10%ige Lösungen von Natrium- oder Magnesiumsulfat nicht verschluckt wurden. Sie mußten den Tieren mit der Sonde beigebracht werden. Andererseits gelang es nicht, den Mäusen Rizinusöl in Pillenform in abführender Menge beizubringen. Alle anderen Substanzen wurden in fester Form zu Pillen verarbeitet. Zur Herstellung von 40 oder 50 Pillen wurde die in Betracht kommende Substanzmenge mit 1 g Zuckerpulver zerrieben, dazu 1—2 g einer Mischung von 0,1 g Sacharin und 5 g Hafermehl zugesetzt; weiter wurde mit 4—5 g Hafermehl vermengt und mit einer Lösung von 0,5 g trockenem Hühnereiweiß in 10 ccm Wasser eine weiche Pillenmasse angestoßen. Sacharinpillen ohne Abführmittelzusatz zeigten in der Menge bis zu 10 Stück zu je 1 mg Sacharin keine Wirkung auf die Kotproduktion. Der Sacharinzusatz erwies sich als brauchbar, um die Mäuse zum Fressen von schlechtschmeckenden Substanzen wie Rhabarber, Koloquintenextrakt u. a. bei genügender Verdünnung derselben zu veranlassen. Trotzdem schlecht aufgenommen wurden Calomel, Gutti und Aloë; außerdem Istizin ebenso wie Chrysophansäure bei Magnesiazusatz. Auch mit Dulzin und Glyzyrrhizin, an Stelle von Sacharin, wurden bei der außerordentlich bitter schmeckenden Aloë keine besseren Resultate erzielt.

Manche Pillen, wie die mit Manna oder extrahiertem und dadurch entbittertem Rhabarber, wurden von den Tieren rasch in großer Anzahl gefressen. Bei anderen zeigten sich erhebliche Unterschiede: Meist fraßen neu in die Versuche eingestellte Mäuse die Pillen besser, als solche, die sie schon wiederholt erhalten hatten. Jede Serie von Mäusen fand darum durchschnittlich nur 1 Monat hindurch Verwendung. Tiere, welche z. B. Rhabarberpillen von vornherein schlecht aufnahmen, wurden durch andere ersetzt. Der Geschmackssinn zeigt bei Mäusen derselben Zucht offenbar weitgehende individuelle Unterschiede: So fraß von zwei neu in den Versuch eingestellten Mäusen das eine Tier rasch hintereinander im Verlauf einiger Stunden 3 Calomelpillen zu je 1 mg Quecksilberchlorür, während das zweite Tier in derselben Zeit nicht eine halbe Pille gefressen hatte.

Rhabarberpillen wurden von den Mäusen in wirksamer Anzahl gut gefressen. Aus diesem Grunde und entsprechend der vorliegenden Aufgabe dienten sie als Testobjekt. Sowohl von Shensi- wie von Cantonrhabarber erwies sich an empfindlichen Tieren 5 mg als wirksam; an wenig empfindlichen erst 10 mg. Genauere Grenzen der Wirksamkeit wurden nicht bestimmt.

Die Mäuse mußten die Pillen am Vormittag des Versuchstages restlos auffressen, bevor sie gefüttert wurden. Um dies in möglichst kurzer Zeit zu erreichen, erhielten sie am Tage vor dem Versuch nur Wasser, keine Nahrung.

Die Abführwirkung trat, mit einziger Ausnahme des Podophyllins, bei allen Substanzen auffallend rasch im Laufe des Nachmittags oder schon früher ein. Es konnten verschiedene Grade der Wirkung leicht unterschieden werden. Bei Fütterung der Mäuse mit Haferkeks oder mit trockenem Roggenbrot und Wasser war der Kot normal geballt und klebte nicht auf der Unterlage fest. Bei leichter Abführwirkung wurde er schmierig; bei stärkerer breiig oder dünnflüssig. Die Wirkung ging bei den angewandten Abführdosen in einigen Stunden vorüber. Nur selten hielt sie bis zum anderen Tage vor. Im Verlaufe des Winters bis zum Juni wurden die Mäuse mit selbst angefertigten Haferkeks[1]) gefüttert, die sie reichlich fraßen und dabei an Gewicht zunahmen. Von Mai an war aufgefallen, daß die Mäuse, auch frisch eingestellte Tiere, weniger empfindlich gegenüber den Abführmitteln reagierten als in der kälteren Jahreszeit. Es wurde darum im Juli zu Brotfütterung übergegangen, wodurch die Empfindlichkeit wieder etwas gehoben wurde. Die Empfindlichkeit von Anfang des Jahres kehrte aber erst wieder, als in dem Versuchsraum im Oktober die Dampfheizung in Betrieb gesetzt wurde. Da diese nachts aussetzte, sank die Raumtemperatur um mehrere Grade, während sie im Sommer konstanter blieb. Die nächtliche Abkühlung scheint der Grund für die größere Empfindlichkeit der »Wintertiere« zu sein, während die ursprüngliche Annahme, daß Fütterung der Tiere mit Keks aus Knorrschem Hafermehl die Empfindlichkeit vermindere gegenüber der Fütterung mit Keks aus sächsischem Hafermehl, sich als nicht stichhaltig erwies. Beim Übergang zur Brotfütterung erhielten die Mäuse nur noch am Tage nach dem Versuche zur Abwechselung Keks zugefüttert.

Jede Versuchsreihe wurde an einer Gruppe von acht Mäusen ausgeführt, die einzeln unter Glasglocken auf Hartholzbrettchen saßen. Die Brettchen wurden weiß lackiert, um die Harn- und Kotentleerung gut verfolgen zu können. Jeden Tag wurden an zwei Tiere meist die gleichen Abführpillen verfüttert, so daß die Mäuse, unter Ausfall der Sonntage, jeden 4. oder 5. Tag erneut an die Reihe kamen.

---

1) Keks, hergestellt aus 1 Ei, 25 ccm Wasser, 100 g Zucker, 200 g Hafermehl. Teig auf mehlbestreuter Glasplatte dünn ausgerollt, abgeteilt, an der Luft getrocknet.

Versuche.

Oleum Ricini. Das etwas erwärmte, aus der Apotheke bezogene Öl wurde aus erwärmter Pipette den Mäusen in die Mundhöhle eingetropft. In einem Falle erwies sich schon die Menge von 0,1 ccm als wirksam, sonst erst 0,2 ccm, während in Kontrollversuchen mit Lebertran die gleiche Menge unwirksam war. In einigen Versuchen trat maximale Wirkung schon in der ersten Stunde ein und hielt mehrere Stunden an. In anderen Versuchen zeigte sich die Abführwirkung erst später und der Kot wurde nur schmierig. In einem Falle blieb 0,2 ccm ohne Wirkung. Von Pillen, hergestellt mit je 50 mg Ricinusöl unter Zusatz von Zucker, Sacharin und Hafermehl, wurde von den Versuchstieren nur wenig gefressen.

Aloë. Den sehr bitteren Geschmack der Aloë durch Zucker und Sacharin soweit zu verdecken, daß die Mäuse die Pillen fraßen, gelang erst bei weitgehender Verdünnung. Pillen mit einem Gehalt von 0,5 mg Aloë und 1 mg Sacharin wurden bis zu 10 Stück gefressen. Nur einmal wurde bei einem Tier, das innerhalb von zwei Stunden etwa 3,4 mg Aloë erhalten hatte, Abführwirkung gesehen. Bald nach Aufnahme der Pillen war der Kot etwa eine Stunde lang breiig. In mehreren anderen Fällen erwiesen sich 4, einmal sogar 5 mg Aloë als unwirksam. Größere Dosen wurden nicht beigebracht. Zur Verwendung gelangten eine schon durch viele Jahre im Institut abgelagerte und eine frisch aus dem Großhandel bezogene Sorte von Cap-Aloë.

Cortex Frangulae. Die Rinde wurde in Form feinen Pulvers in der Apotheke gekauft. Pillen mit je 5 mg Faulbaumrinde und 1—2 mg Sacharin. Bei den Wintermäusen waren 5 mg unwirksam. Nach 10 mg wurde der Kot innerhalb 2—3 Stunden schmierig, später flüssig. Nach 5—6 Stunden war er wieder normal. An Sommermäusen waren bis 20 mg unwirksam oder der Kot wurde nur breiig.

Folia Sennae. Pillen mit je 10 mg aus der Apotheke bezogenen feinen Pulvers von Sennesblättern und 1—2 mg Sacharin. Die Menge von 2,5 mg Sennesblätterpulver erwies sich als unwirksam. Mengen von 5 mg können nach einigen Stunden zur Entleerung von breiigem oder flüssigem Kot führen, eine Wirkung, die, je nach der Stärke, früher oder später vorüberging. 10 mg hatten dieselbe Wirkung wie 5 mg, je nach der Jahreszeit.

Rhizoma Rhei. Von Rhabarber wurden mittelfeine Pulver offizineller Shensiware und einer Cantonsorte, beide von der Firma Caesar & Loretz, Halle a. S., untersucht und mit selbst getrocknetem und gepulvertem Rhizom von Rheum tanguticum Tschirch der Firma Schimmel & Co., Miltitz bei Leipzig, verglichen. Von allen drei Sorten wurden Pillen hergestellt mit einem Gehalt von je 5 mg Rhabarberpulver und $^1/_2$ mg Sacharin. 2,5 mg waren unwirksam, 5—10 mg bei den drei Sorten in gleicher Weise wirksam. Deutliche Unterschiede, etwa zuungunsten der in Miltitz kultivierten Pflanzen ließen sich nicht feststellen. Dagegen erwies sich ein gleichfalls von Caesar & Loretz bezogenes Pulver von Rhizoma Rhei Rhapontici an Mäusen, die auf 5 mg der drei anderen Sorten gut reagierten, in Mengen bis zu 20 mg als unwirksam. Mit Äther und Methylalkohol vollständig extrahierter Cantonrhabarber zeigte selbst in Mengen von

100 mg kaum noch Wirkung an Mäusen, die auf 10 mg der nicht extrahierten Droge gut, auf 5 mg schwach reagierten.

Rheopurgarin. Die Substanz wurde von Dr. Braun nach den Angaben von Gilson[1]) aus Cantonrhabarber dargestellt. Aus gleichen Teilen Methylalkohol, Amylalkohol und Wasser mehrmals umkristallisiert zeigte sie einen scharfen Schmelzpunkt von 218° (unkorrigiert). Pillen mit 2 mg Rheopurgarin und 0,5 mg Sacharin. 2 mg sind, auch bei empfindlichen Mäusen, unwirksam. 4 mg wirken etwa ebenso stark abführend, wie 5 mg Rhabarber.

Chrysophansäure. Von Chrysophansäure (Kahlbaum) wurden Pillen mit je 2 mg und 1—2 mg Sacharin hergestellt. 8—10 mg der Substanz erwiesen sich an Mäusen, die durch 5 mg Rhabarber Durchfall bekamen, als unwirksam oder nur schwach wirksam.

Istizin (Bayer). Pillen mit 2 mg Istizin und 0,5 mg Sacharin. Die Substanz ist für Mäuse jedenfalls wirksamer als Chrysophansäure. Ihre Wirksamkeit kommt der des Rheopurgarins etwa gleich. 2 mg sind unwirksam, 4 mg entsprechen 5 mg Rhabarber, und zeigen bei empfindlichen Tieren Abführwirkung. In orientierenden Versuchen wurde beobachtet, daß an sich unwirksame Mengen von gebrannter Magnesia die Wirkung des Istizins verstärken.

Phenolphthaleïn. Pillen mit 5 mg Phenolphthaleïn und 0,5 mg Sacharin. Die Substanz in zwei Sorten verschiedener Herkunft zeigte in Gaben bis zu 20 mg an Mäusen keine abführende Wirkung. Auch irgendwelche Schädigung der Tiere durch diese Dosen wurde nicht beobachtet. Als unwirksam erwies sich auch Phenolphthalin (Kahlbaum) in gleicher Dosierung und Aperitol (Riedel) in Gaben von 10 mg.

Extractum Colocynthidis. Pillen mit 0,5 mg Koloquinten-Extrakt — einem alten Institutspräparat — und 1 mg Sacharin wurden von den Mäusen ohne Schwierigkeiten gefressen, trotzdem sie noch beträchtlich bitter schmeckten. 0,5 mg war unwirksam. 1 mg hatte nach 2—3 Stunden Abführwirkung (flüssiger Kot). Nach 6 Stunden war der Kot wieder normal. Die Wirkung zeigte sich in recht regelmäßiger Weise und war anscheinend bei Sommer- und Wintermäusen gleichstark.

Tubera Jalapae. Pillen mit 2 mg eines alten Institutspulvers und 0.5 mg Sacharin. Die Pillen wurden von den Mäusen gut gefressen. Mengen von 2, 4, 6 und 8 mg können unwirksam bleiben. In anderen Fällen waren 4, 6 und 8 mg wirksam, doch war die Wirkung nur eine mäßig starke (breiiger Kot), trat schon nach einer Stunde oder erst später auf, um bald wieder abzuklingen.

Podophyllin. Pillen mit 0,5 mg eines alten Institutspräparates und 1 mg Sacharin. Sie zeigten sehr starke Wirkung. Noch eine viertel Pille (= 0,125 mg) zeigte geringe Wirkung. Die Mengen von 0,25 und 0,5 mg hatten kräftige Wirkung, die aber, selbst bei Gaben von 1,25 mg, erst spät auftrat. In den ersten 10 Stunden blieb der Kot normal. Über Nacht und am anderen Tag war er breiig.

Gutti. Pillen mit 1 mg Gutti (alte Institutsdroge) und 0,5 mg Sacharin. Die Pillen wurden meist sehr schlecht gefressen. In fünf Fällen wurde nicht

---

1) E. Gilson, Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérapie 1905, Bd. 14, S. 470.

einmal eine Pille aufgenommen. In Versuchen, in denen 1 und 2 mg genommen wurden, blieben diese ohne Wirkung und nur einmal, nach etwa 1,75 mg, wurde schwache, rasch vorübergehende Wirkung, einige Stunden nach Aufnahme der Pillen, gesehen.

Manna. Aus frischer Handelsdroge wurden Pillen mit je 5 mg ohne Sacharinzusatz hergestellt. Die Pillen wurden in einigen Versuchen an Wintermäuse verfüttert mit dem Ergebnis, daß Gaben von 10—15 mg unwirksam blieben, solche von 20—30 mg milde Wirkung zeigten. Die Pillen wurden von den Tieren rasch gefressen.

Tartarus depuratus. Pillen aus je 10 mg Weinstein ohne Sacharinzusatz. Sie schmeckten erst süß, dann säuerlich. Die Pillen wurden nur in der letzten Versuchsreihe an Wintermäusen geprüft mit dem Ergebnis, daß bis zu sechs Stück, mit 60 mg Weinstein, unwirksam waren.

Sulfur depuratum. Pillen mit 5 mg gereinigtem Schwefel und 0,5 mg Sacharin. Weder in den heißen Sommermonaten noch im kälteren Oktober erwiesen sich Mengen bis zu 30 mg als wirksam.

Calomel. Pillen mit je 1 mg Quecksilberchlorür und 0,5 mg Sacharin. Gaben bis zu 5 mg zeigten bei Sommer- und Wintermäusen nur ausnahmsweise schwache Wirkung. Mehrere Tiere gingen im Anschluß an die Versuche ein.

Magnesia usta. Pillen mit 4 mg Magnesiumoxyd und 0,5 mg Sacharin. 4 mg erwiesen sich als unwirksam, bei 6 mg beginnt die Wirksamkeit, 8—12 mg haben kräftige Wirkung, die einige Stunden nach Aufnahme der Pillen einsetzt und mehrere Stunden anhält. Ein Unterschied im Verhalten von Sommer- und Wintermäusen war nicht deutlich ausgeprägt.

Besprechung der Versuche.

Die Versuche wurden im Winter 1923/24 und Sommer 1924 an einigen 50 Mäusen ausgeführt. Aus ihnen ist Tabelle 1 zusammengestellt. Diese zeigt, daß von 21 geprüften Abführmitteln nur durch 12 — in den gebrauchten Gaben — sichere Abführwirkung erzielt wurde. Bei drei Substanzen — Aloë, Gutti und Calomel — wurde nur ausnahmsweise eine Wirkung gesehen. Die in der Tabelle aufgenommenen Gaben schwanken z. T. beträchtlich. Bei Faulbaumrinde, Sennesblättern, Rhabarber, Jalapenknollen und Podophyllin ist der eine aufgeführte Wert doppelt so hoch als der andere. Bei einheitlichem Futter und einheitlicher Temperatur würden sich hier engere Grenzen bestimmen lassen. Die Einzelwerte der Tabelle 1 werden am besten zusammen mit den Werten der Tabellen 2 und 3 besprochen, von denen die erste von den an Mäusen geprüften Abführmitteln die wirksamen Dosen für Haustiere enthält, die zweite die für den Menschen bekannten Gaben. Wenn sich auch die Wirksamkeit der Abführmittel an der weißen Maus mit der am Menschen insofern nicht vergleichen läßt, als bei der Maus, mit Ausnahme von

Tabelle 1.
Abführende Gaben für Mäuse.

	mg
Oleum Ricini	0,2 ccm
Aloë	5,0 (?)
Cortex Frangulae	10,0—20,0
Folia Sennae	5,0—10,0
Rhizoma Rhei (Shensi, Canton, Schimmel)	5,0—10,0
» » Rhapontici (— 20 mg)	—
Chrysophansäure	8,0—10,0
Istizin	4,0— 6,0
Rheopurgarin	4,0— 6,0
Phenolphthaleïn (— 20 mg)	—
Phenolphthalin (— 20 mg)	—
Aperitol (— 10 mg)	—
Extractum Colocynthidis	1,0
Tubera Jalapae	4,0—8,0
Podophyllin	0,1—0,2
Gutti	2,0 (?)
Manna	20,0—30,0
Tartarus depuratus (— 60 mg)	—
Sulfur depuratum (— 30 mg)	—
Calomel	3,0—5,0(?)
Magnesia usta	6,0—8,0

Tabelle 2.
Abführende Gaben der in der Tiermedizin gebräuchlichen Mittel [1]).

	Pferd in g	Rind in g	Ziege, Schaf in g	Schwein in g	Hund in g	Katze in g	Geflügel in g
Oleum Ricini	250,0—500,0	500,0—1000,0	50,0—250,0	50,0—100,0	15,0—50,0	10,0—30,0	10,0—30,0
Aloë	25,0—50,0	50,0—75,0	10,0—15,0	5,0—10,0	2,0—5,0	0,2—1,0	0,5—2,0 Tauben 0,01—0,25
Folia Sennae	—	—	—	10,0—25,0	5,0—15,0	2,0—5,0	1,0—2,0
Rhizoma Rhei	—	—	50,0—100,0	—	5,0—20,0	1,0—5,0	1,0—5,0
Istizin	15,0—25,0	25,0—50,0	3,0—6,0	—	1,0—3,0	—	—
Phenolphthaleïn	—	—	—	—	10,0 auf 1—2 ×	—	—
Tubera Jalapae	—	—	—	5,0—15,0	0,5—4,0	0,2—0,5	0,2—0,5
Podophyllin	5,0—10,0	8,0—15,0	—	—	0,1—0,25	0,1—0,25	—
Gutti	—	—	—	2,0—4,0	0,2—1,0	—	—
Manna	—	—	100,0—150,0	—	10,0—50,0	2,0—5,0	—
Tartarus depuratus	—	—	50,0—100,0	5,0—10,0	2,0—10,0	1,0—5,0	1,0—5,0
Sulfur depuratum	—	—	—	—	2,0—8,0	1,0—3,0	—
Calomel	cave!	cave!	cave!	1,0—4,0	0,1—0,4	0,1—0,15	0,2 Tauben 0,03—0,05
Magnesia usta	50,0—150,0	50,0—150,0	10,0—25,0	10,0—25,0	5,0—10,0	1,0—5,0	0,5—1,0

1) Zusammengestellt nach E. Fröhner, Lehrbuch der Arzneimittellehre für Tierärzte. Stuttgart 1921. — H. Jakob, Tierärztliche Pharmakotherapie. Berlin 1922. — Müller, Tierärztliche Rezeptier- und Dispensierkunde. Berlin 1919. — Uebele, Handlexikon der tierärztlichen Praxis. Ulm 1921. — Die Tabelle wurde mir von Herrn Prof. Dr. J. Nörr, Oberassistenten der medizin. Universitäts-Tierklinik in Leipzig, freundlichst überlassen.

Tabelle 3.
Abführende Gaben für Menschen[1]).

	g
Oleum Ricini	15,0—30,0 ccm
Aloë	0,1—1,0
Cortex Frangulae	—
Folia Sennae	1,0—4,0
Rhizoma Rhei	0,4—4,0
Chrysophansäure	—
Istizin	0,2—0,6
Rheopurgarin	0,4—0,5
Phenolphthaleïn	0,05—0,5
Aperitol	0,2—0,5
Extractum Colocynthidis	0,005—0,05
Tubera Jalapae	0,5—2,0
Podophyllin	0,01—0,1
Gutti	0,03—0,3
Manna	50,0
Tartarus depuratus	5,0—10,0
Sulfur depuratum	3,0—8,0
Calomel	0,2—1,0
Magnesia usta	1,5—3,0

Podophyllin, alle wirksamen Produkte in wenigen Stunden, beim Menschen dagegen in den üblichen Gaben meist erst später wirken, so läßt sich doch rein zahlenmäßig feststellen, daß die 100—200 fache Mäusegabe beim Menschen in den Bereich der wirksamen Dosen fällt. Bei Vergleichung von Tabelle 2 und 3 fällt auf, daß die bei Hunden und Katzen üblichen Gaben den am Menschen gebräuchlichen meist recht nahe stehen.

Im einzelnen ist über die verschiedenen geprüften Produkte folgendes zu bemerken:

Rizinusöl. Wie am Menschen und den Haustieren wirkt das Öl auch an der Maus abführend, und zwar kann die Wirkung schon sehr rasch, d. h. $^1/_2$ Stunde nach dem Einflößen wirksamer Mengen in die Mundhöhle, maximal entwickelt sein. Lebertran, in entsprechenden Gaben beigebracht, zeigte keine Abführwirkung.

Aloë. Die Droge findet in der Tierheilkunde als Abführmittel ausgedehnte Verwendung und zwar auch bei Herbivoren. Sie ist

1) Zusammengestellt nach C. A. Ewald und A. Heffter, Handbuch der Arzneiverordnungslehre, 14. Aufl. Berlin 1911. — F. Penzoldt, Lehrbuch der klinischen Arzneibehandlung, 8. Aufl. Jena 1915. — E. Poulsson, Lehrbuch der Pharmakologie, 6. Aufl. Leipzig 1922.

nach Fröhner[1]) gut wirksam an Pferden, versagt aber manchmal, selbst in großen Gaben, beim Rinde. Von Cohn, Meyer u. a.[2]) wurde beobachtet, daß Aloë bei Kaninchen keine Abführwirkung zeigt. Mehrfach tödliche Aloinmengen bewirken jedoch nach Leo[3]) starken Durchfall. Bei Katzen wird nur an fleischgefütterten Tieren Wirkung erzielt. Mäuse scheinen sich in ihrem Verhalten dem Kaninchen anzuschließen, denn nach Gaben von 4 und selbst 5 mg zeigten die Tiere nur ausnahmsweise Wirkung, während sie durch dieselbe Rhabarbermenge Durchfall bekommen. Bei Katzen, Hunden und Menschen ist die Aloë als Abführmittel wirksamer als Rhabarber. Hunde sind wenig empfindlich und brauchen zur Abführwirkung 5—10mal mehr Aloë als der Mensch.

Faulbaumrinde. Für die Faulbaumrinde konnte ich in der Literatur keine Angaben der Abführwirkung für Mensch und Haustiere finden. An Mäusen ist die gepulverte Droge etwa halb so wirksam wie Sennesblätter und Rhabarber.

Sennesblätter. Sennesblätter zeigen an Mäusen gute Abführwirkung und kommen in ihrer Wirkungsstärke ungefähr dem Rhabarber gleich. Auch für Mensch, Hund und Katze scheint das gleiche Wirkungsverhältnis zu bestehen. 10%iges Sennesblätterinfus wirkt nach Magnus bei Katzen nur nach Fleischfütterung.

Rhabarber. Die für den Menschen als abführend in der Literatur angegebenen Mengen schwanken in weiten Grenzen. Nach Ewald-Heffter[4]) kommen Mengen von 0,4—4,0 g in Betracht, während in der Tiermedizin an Hunden 5,0—20,0 g, an Katzen 1,0—5,0 g gebräuchlich sind. Die Katzendosen entsprechen ungefähr den Menschendosen. Die wirksamen Gaben an Mäusen, d. h. 5,0—10,0 mg, entsprechen etwa dem 100.—400. Teil.

Die geprüften Handelssorten »Shensi« und »Canton« zeigten keine deutlichen Wirkungsunterschiede an Mäusen. Auch von den Versuchsfeldern der Firma Schimmel & Co. in Miltitz bei Leipzig stammende Droge, gewonnen von dreijährigen Pflanzen von Rheum tanguticum Tschirch, erwies sich als gleichwertig, während Rhapontik-Rhabarber in den geprüften Gaben keine Wirkung zeigte und demnach mindestens viermal weniger wirksam ist als die offizinelle Droge.

---

1) E. Fröhner, Lehrbuch d. Arzneimittellehre f. Tierärzte, 10. Aufl., Stuttgart 1914, S. 440.

2) R. Cohn und H. Meyer, vgl. R. Magnus in Heffters Handbuch Bd. II, 2, S. 1620.

3) H. Leo, Berl. klin. Wochenschr. 1916, S. 614.

4) C. A. Ewald und A. Heffter, Handbuch d. Arzneiverordnungslehre. Berlin 1911, S. 592.

Als einer der wirksamen Bestandteile des Rhabarbers wird seit den Untersuchungen von Tschirch und seinen Schülern die Chrysophansäure betrachtet. An Mäusen erwies sich ein von Kahlbaum bezogenes Präparat als weniger wirksam wie Rhabarber. Es dürfte der Substanz ungefähr die halbe Wirksamkeit des Rhabarbers zukommen. Doch bleibt die Wirkung auch in der doppelten Dosierung der Droge unsicher.

Nur wenig wirksamer als die Droge ist für Mäuse das nach Gilson aus Cantonrhabarber hergestellte komplexe Glykosid Rheopurgarin.

Neuerdings wurde von Kroeber[1]) angegeben, daß Rhabarber, dem der größte Teil seiner durch Säure hydrolisierten Oxymethylanthrachinone durch Chloroformextraktion entfernt war, am Menschen noch seine unveränderte Wirkungsstärke besaß. Wir haben bisher festgestellt, daß sich durch Äther und Methylalkohol anscheinend alle wirksamen Bestandteile aus dem Rhabarber entfernen lassen, denn mit diesen Flüssigkeiten extrahiertes Pulver erwies sich an Mäusen als praktisch unwirksam. Eine Spur Wirkung, die sich nach 100 mg zeigte, kann wohl mechanisch durch die große Pulvermenge bedingt sein.

Erwähnt seien noch Versuche, die Wirkung der Chrysophansäure durch Zusatz von allein unwirksamen Dosen von Magnesiumoxyd zu verstärken, wie sie beim Istizin Erfolg hatten. Auch hier scheint eine Wirkungsverstärknng einzutreten; doch kann kein endgültiges Urteil abgegeben werden, da die Mäuse die Pillen in zu geringer Menge aufnahmen.

Istizin. Das synthetische Produkt der Elberfelder Farbenfabriken findet in der Tierheilkunde in etwa der halben Rhabarberdosierung Verwendung. Auch für Mäuse und den Menschen ist es wirksamer als die Droge. An der Maus entsprechen sich die abführenden Mengen von Istizin und Rheopurgarin. Mischungen gleicher Teile Istizin und Magnesiumoxyd können an der Maus mehrfach stärkere Wirkung zeigen als das Anthrachinonderivat allein[2]). Auch beim Menschen scheint, nach einigen orientierenden Versuchen, die gebrannte Magnesia das Istizin in seiner Wirkung zu verstärken.

Phenolphthaleïn. Phenolphthaleïn wird in der Tierheilkunde nur wenig, höchstens an Hunden gebraucht, und hier, um Wirkung

---

1) L. Kroeber, Schweiz. Apotheker-Zeitung 1923, Nr. 18—20.

2) Nach persönlicher Mitteilung hat Herr Dr. Impens im pharmakologischen Laboratorium der Farbenfabriken vorm. Fr. Bayer & Co. in Elberfeld die gleichen Erfahrungen an Katzen gemacht.

zu erzielen, in außerordentlich großen Gaben, d. h. Mengen bis zu 10 g. Berücksichtigt man, daß beim Menschen schon Zentigramme wirken können, so ist dieser Unterschied außerordentlich auffallend, und die Angabe des Entdeckers der Phenolphthaleïnwirkung am Menschen, von Vámossy, verständlich, daß die Substanz an Tieren unwirksam ist. Auch bei Katzen sind nach van der Willigen[1]) große Gaben nötig. Bei der Maus wurde Phenolphthaleïn in Mengen bis zu 20 mg geprüft und in dieser Dosierung unwirksam befunden. Auch die durch Reduktion des Phenolphthaleïns entstehende Leukoverbindung, das Phenolphthalin, erwies sich in gleicher Gabe als unwirksam; ebenso das Isovalerylacetylphenolphthaleïn, das Aperitol (Riedel), in der halben Menge.

Koloquinten-Extrakt. Als gut wirksames Abführmittel erwies sich an der weißen Maus das Koloquinten-Extrakt, für das mir aus der tiermedizinischen Literatur keine abführenden Dosen bekannt sind. Als im Sommer und Winter regelmäßig abführend wurde für Mäuse die Gabe von 1 mg gefunden. Bei den Gaben von 5—50 mg, die sich für den Menschen in der Literatur finden, scheint es sich um wirksamere Präparate oder verhältnismäßig größere Empfindlichkeit des Menschen für das Extrakt zu handeln.

Jalapen-Knollen. Die gepulverte Jalapenknolle erwies sich an Mäusen als unsicheres Abführmittel, wie es aus der Literatur auch für Kaninchen als solches bekannt ist. Wo die Droge sich an Mäusen als wirksam erwies, trat die Wirkung rasch ein, was bekanntlich auch für den Menschen gilt. In der Tiermedizin wird sie nur selten als Abführmittel für Schweine, Hunde und Katzen gebraucht. Die am Hunde wirksamen Gaben von 0,5—4,0 g entsprechen denen am Menschen.

Podophyllin. Nach Magnus (Heffters Handbuch II, 2, S. 1660) wirken beim Menschen 5—10 mg abführend. Doch tritt die Wirkung später ein als bei anderen drastischen Abführmitteln und kann nach den genannten Gaben erst nach 12 oder 24 Stunden und später erfolgen. Diesen Angaben gehen durchaus meine Beobachtungen an der Maus parallel. An der Maus ist etwa $^1/_{100}$ der Menschendose wirksam. Für Hunde und Katzen kommen etwas höhere Gaben als für den Menschen in Betracht.

Gutti. Dieses Gummiharz findet sich in manchen Abführpillen und ist beim Menschen wirksam in Gaben, die etwa der dreifachen

1) A. M. A. van der Willigen, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. 1921, Bd. 186, S. 193.

Podophyllindose entsprechen. Von Mäusen wurden die Pillen, wohl wegen lokaler Reizwirkung, selten gefressen und wo sie aufgenommen wurden, zeigte selbst die zehnfache Podophyllindose nur ausnahmsweise Abführwirkung.

In der Tierheilkunde wird es lediglich bei Schweinen und Hunden gebraucht, bei letzteren in der 2—4fachen Podophyllindose.

Manna. Manna erwies sich an Mäusen als gut wirksam und zwar in verhältnismäßig geringer Menge, d. h. in 2—4facher Rhabarberdose. Auch für Katzen scheint ein ähnliches Wirkungsverhältnis zu bestehen, während für Hunde und den Menschen viel höhere Gaben angegeben sind, Gaben, welche die 50fache Rhabarberdose beim Menschen erreichen.

Weinstein. Im Gegensatz zur Manna ist der Weinstein, selbst in der doppelten wirksamen Mannadose, für Mäuse unwirksam, während er an Katzen etwa so wirksam wie die Manna ist, an Hunden und Menschen anscheinend mehrfach wirksamer.

Schwefel. Als noch etwas wirksamer wie Weinstein gilt in der Human- und Veterinärmedizin der gereinigte Schwefel. An der Maus konnte durch Gaben, die bei der Manna gut wirksam waren, keine Abführwirkung erzielt werden.

Calomel. Eigentümlich ist auch die unsichere, in meiner Dosierung meist fehlende Abführwirkung des Quecksilberchlorürs an der weißen Maus. Ob sie vollkommen fehlt, ist aus meinen Versuchen nicht zu erschließen, denn es ist möglich, daß die von den Tieren maximal aufgenommene Menge von 5 mg noch unterhalb der Abführdose liegt. Andererseits stellt sich die offenbar schwache Wirkung an der Maus der Wirkung an Pferden und Rindern an die Seite, bei denen Abführwirkung nach Fröhner[1]) erst in toxischen Gaben eintritt. Mehrere Mäuse, die 3 und 4 mg Calomel aufgenommen hatten, und darauf entweder schmierigen oder normalen Kot zeigten, gingen innerhalb einiger Tage nach Versuchsbeginn ein. Die abführende Gabe des Quecksilberchlorürs für Hunde (0,1—0,4 g) entspricht der am Menschen üblichen.

Gebrannte Magnesia. Magnesiumoxyd besitzt für Mäuse gut abführende Wirkung in Gaben, die den wirksamen Rhabarbergaben naheliegen. Auch für die Katze werden in der Literatur als abführende Mengen genau dieselben für Rhabarber und Magnesia angegeben (1,0—5,0 g), Mengen, die denen für den Menschen nahestehen.

---

1) E. Fröhner, Lehrbuch d. Arzneimittellehre f. Tierärzte, 10. Aufl. Stuttgart 1914, S. 263.

Wie die Besprechung der einzelnen Gruppen zeigt, sind die weißen Mäuse brauchbar zur Wertbestimmung einer größeren Anzahl von Abführmitteln auf dem einfachen Wege der Verabreichung in Pillenform. Sicherlich eignen sich hierzu süß schmeckende Substanzen, wie die Manna, die Zuckerarten und mehrwertigen Alkohole am besten, da sie von den Tieren leicht in reichlichen Mengen gefressen werden. Aus diesem Grunde wurde zunächst eine größere Versuchsreihe an den im Handel zugänglichen hierhergehörigen Substanzen begonnen, über die später berichtet werden soll[1].

Mit Ausnahme der Aloë können weiter die Anthrachinondrogen und ihre wirksamen Bestandteile an der Maus dosiert werden. Auch von einer Reihe drastischer Abführmittel kann an der Maus der Wirkungsgrad bestimmt werden, ebenso von fetten Ölen und Magnesiumverbindungen, während sich anscheinend gegenüber der Abführwirkung der Salze der Weinsäure, der Verbindungen des Quecksilbers und gegenüber dem Schwefel die Mäuse anders verhalten als der Mensch und die ihm vielfach ähnlich reagierenden Haustiere Hund und Katze. Für diese Substanzen und auch für das Phenolphthaleïn und seine Derivate sind die Mäuse zu vergleichenden Wertbestimmungen ungeeignet.

Besonders wichtig erscheint, daß Versuche mit Abführmitteln an Mäusen mit sehr geringen Substanzmengen durchgeführt werden können, ein Umstand, der namentlich bei Arbeiten über die Isolierung der wirksamen Bestandteile der Pflanzendrogen von Bedeutung ist.

Wie oben bemerkt zeigt sich zwischen den wirksamen Mäusedosen und den wirksamen Menschengaben ein Wirkungsverhältnis, das sich, wenn man von den Werten für Manna absieht, im Durchschnitt Maus : Mensch = 1 : 160 berechnet. Beträchtliche Abweichungen von diesem Mittelwert wurden unter den geprüften Substanzen nur für Manna, Koloquinten-Extrakt und Podophyllin beobachtet.

Zusammenfassung.

Weiße Mäuse zeigten sich zur Wertbestimmung einer größeren Anzahl von Abführmitteln brauchbar, so zwar, daß die an der Maus wirksame Abführdose etwa den 160. Teil der Menschengabe darstellt.

Die Abführmittel wurden den Mäusen, mit Ausnahme von Rizinusöl, in Pillenform verfüttert. Die Wirkung trat meist rasch nach Aufnahme der Pillen ein, nur Podophyllin wirkte spät.

---

1) Als vorläufiges Ergebnis sei erwähnt, daß Mannit, Sorbit, Dulcit und Erythrit Abführwirkung besitzen, während Glyzerin, auch in hoher Gabe, an Mäusen innerlich (in Pillenform) nicht abführend wirkt.

Als wirksam erwiesen sich an Mäusen Rizinusöl, Faulbaumrinde, Sennesblätter, Rhabarber, Chrysophansäure, Rheopurgarin, Istizin, Koloquinten-Extrakt, Jalapenknolle, Podophyllin, Manna, gebrannte Magnesia. Unsicher war die Wirkung bei Aloë, Gutti und Calomel. Unwirksam waren in den geprüften, verhältnismäßig großen Gaben, Rhapontikwurzel, Phenolphthaleïn, Phenolphthalin, Aperitol, Weinstein und Schwefel.

Als Testsubstanz wurde Rhabarber gewählt, von dem die Dose von 5—10 mg Abführwirkung an Mäusen besitzt. Als gleich wirksam wie Shensi- und Canton-Rhabarber bewährte sich an Mäusen von der Firma Schimmel & Co. in Miltitz bei Leipzig gewonnenes Rhizom von Rheum tanguticum Tschirch.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Berichtigung zu der Arbeit: Eine Methode zur quantitativen Bestimmung des Morphins in Körperflüssigkeiten und Organen.

Von

Takeo Takayanagi

(Bd. 102, S. 167).

Auf S. 171 ist bei der Angabe einer Zahl ein Druckfehler unterlaufen. In der vorletzten Zeile des zweiten Absatzes muß es statt 0,566 mg **Morphin** **0,5066** mg heißen.



Arthur Heffter †

Am 8. Februar starb in Berlin Arthur Heffter im Alter von 66 Jahren. Ein rasch sich verschlimmerndes Leiden zwang ihn, sich zu Beginn des Wintersemesters 1924/25 von seinem Berufe zurückzuziehen und gönnte ihm nur sehr beschränkten Genuß des wohlverdienten Ruhestandes.

Abermals in kurzer Zeit hat die Pharmakologie einen tief empfundenen Verlust erlitten und abermals verschwindet ein Arbeiter aus der vordersten Reihe unserer Wissenschaft, ein getreuer Mitarbeiter auch dieses Archives.

Heffter war geborener Leipziger, einziges Kind seiner Eltern, einer bekannten Leipziger Kaufmannsfamilie. Der frühe Tod seines Vaters stellte ihn schon recht bald in manchen Dingen der Entwicklung auf eigene Füße. Nach Absolvierung des Leipziger Nikolaigymnasiums studierte er zuerst Chemie und dann Medizin, eine Reihenfolge der Ausbildung, die für seine spätere Entwicklung von Bedeutung war. Er verschaffte sich diese doppelte Ausbildung in einer Zeit, in der der Wert und Nutzen des chemischen Denkens in der Medizin noch nicht so selbstverständlich war wie heute und wo noch schmale Brücken aus einem Gebiet ins andere führten. So wird ihn ein wissenschaftlicher Dualismus zunächst nach Rostock zu Otto Nasse geführt haben, den Pharmakologen und physiologischen Chemiker.

Hier mag er wohl zuerst mit dem pharmakologisch-chemischen Tierversuch bekannt geworden sein, eine gemeinsam mit O. Nasse veröffentlichte Arbeit »Über primäre und sekundäre Oxydationen« (Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1887, Bd. 41) ist ein Produkt dieser Tätigkeit.

Heffters eigentliche Entwicklung als Pharmakologe datiert aber erst von dem Moment ab, wo er in Leipzig zu dem Mann in die Lehre trat, der bestimmend für ihn wurde, zu Rudolf Boehm. In seinem Institut blieb er mit einer kurzen Unterbrechung für einen Aufenthalt bei Schmiedeberg in Straßburg als Assistent tätig. Als Assistent des Leipziger Instituts habilitierte er sich für Pharmakologie. 1899 wurde er als Pharmakologe in das Reichsgesundheitsamt nach Berlin berufen. Auch diese mehrjährige Tätigkeit hat Spuren in ihm hinterlassen, ein Interesse nämlich für alle Fragen des Verkehrs mit Arzneimitteln und Giften, für die Bedeutung zuverlässiger Gutachten für pharmakologische und toxokologische Probleme des täglichen Lebens wie der Verwaltung eines großen Landes. Doch war auch hier seines Bleibens nicht lange. Bald erreichte ihn der Ruf auf den ordentlichen Lehrstuhl als Nachfolger Nenckis nach Bern als Professor der Pharmakologie und physiologischen Chemie. Hier hat er sich besonders wohl gefühlt, die Schweizer Jahre waren ihm jedenfalls ein Höhepunkt innerer Befriedigung. Eine Reihe von Schülern stellten sich ein, die wissenschaftliche Familie wuchs und gedieh in gleicher Weise wie die leibliche Familie, so daß er mit sehr schwerem Herzen sich entschloß, einem Ruf nach Marburg a. L. zu folgen und seine ihn voll befriedigende Stellung in Bern aufzugeben. Der Entschluß trug aber Früchte, denn der Marburger Lehrstuhl war in Gefahr zu einem Extraordinariat degradiert zu werden, Heffters Zusage verhinderte dies. Auch Marburg war noch nicht das Ende seines akademischen Wanderlebens, im Jahre 1908 folgte er dem Rufe nach Berlin. 16 Jahre wirkte er dort an der ersten Stelle des Reiches.

Heffters wissenschaftliche Arbeitsrichtung war im wesentlichen die chemische in Fragestellung wie in Arbeitsmethoden. Die Reihenfolge seines Entwicklungsganges prädestinierte ihn dazu. Dies bringt es mit sich, daß pharmakologische Theorien oder »große Sensationen«, die weitere Kreise gezogen, lebhafte Diskussionen und Meinungsäußerungen erregt hätten, nicht von ihm ausgingen. Probleme, die ihm besonders lagen, waren derart, daß er selbst die gestellte Frage so klar beantworten konnte, daß sich Diskussionen erübrigten. Es war stille Arbeit, aber nicht minder wertvoll durch die große Zuverlässigkeit bis auf die letzte Dezimale! So waren es besonders die Fragen des Schicksals der Arzneistoffe im Organismus, ihrer Ausscheidung und Verarbeitung. Fragen der Pharmakologie des Schwefels, Arsens, Jods und Quecksilbers wurden von ihm selbst und seinen zahlreichen Schülern ergiebig bearbeitet. Daneben pflegte er gerne

das Gebiet der Isolierung und Analyse von Pflanzenstoffen. Seine Arbeiten über Kakteenalkaloide, Strophanthus, Rhizoma Pannae sind von hohem Wert.

Geradezu vorbildlich war Heffters Tätigkeit als Gutachter auf den ins Fach schlagenden Gebieten des öffentlichen Gesundheitswesens. Hauptsächlich seine zweite Berliner Zeit ist reich an solcher Arbeit. Es ist bewunderungswert, wie diese Tätigkeit, die sonst so leicht als lästiges Anhängsel des eigentlichen Berufs empfunden werden kann, ihm Anregung brachte. Ob es sich um »den zulässigen Bleigehalt in Bierkrugdeckeln« handelte, über »die Giftigkeit des Lackes von Flugzeugflügeln«, über »Ameisensäurezusatz zu Zitronenlimonade«, immer wußte er in dem »Fall« nicht nur ein schlüssiges Gutachten abzugeben, sondern auch ein »Gesetz« zu gewinnen und pharmakologisch interessante Funde zu machen. In der Richtung hat er sich ein bleibendes Verdienst um die Rechtspflege erworben durch seine Arbeiten über die Beurteilung von chemisch nachgewiesenen Arsenmengen in Leichen. Der bekannte Justizmordversuch im Fall Kieper in Graudenz ist wesentlich nur durch Heffters Eingreifen verhindert worden. Wenn jetzt die Rechtspflege weiß, daß aus der Anwesenheit von Arsen in Leichen noch kein Dolus konstruiert werden darf, wenn man jetzt sagen kann, daß die Anwesenheit von Arsen in Haaren und Knochen von Leichen die langdauernde medizinale Zufuhr von kleinen nicht giftigen Arsendosen beweist, und richtige Gerichtsurteile fällen kann, so ist dies das Verdienst von Heffters stiller kritischer wissenschaftlicher Arbeit. (Giftmord oder Tod durch fortgesetzte freiwillige Arsenikzufuhr. Arch. f. Kriminol. 1918, Bd. 70, S. 163.) So war Heffter ein hochgeschätzter Berater von zivilen und militärischen Behörden verschiedenster Kompetenzen und Mitglied des Reichsgesundheitsrates.

Auf rein literarischem Gebiete hat Heffter hervorragendes durch zuverlässige und kritische Referate zuerst in Schmidts Jahrbüchern, dann in den Ergebnissen der Physiologie geleistet, meist über die Ausscheidung körperfremder Substanzen aus dem Organismus. Das Zusammenfassen unternahm er dann auch im ganz großen Stil durch die Herausgabe des nach ihm benannten großen »Handbuchs der experimentellen Pharmakologie«, des ersten Versuchs des Sammelns alles dessen, was die junge Wissenschaft der Pharmakologie bisher geleistet hat. Leider hat er den Abschluß des ganzen, druckfertig vorliegenden Werkes nicht mehr erleben können.

Auch an der Sammlung der Menschen der Pharmakologie ist er führend beteiligt, er war der erste Vorsitzende der »Deutschen phar-

makologischen Gesellschaft«, die ganz besonderen Grund hat, den Tod ihres Führers zu betrauern.

In Heffters Persönlichkeit prävalierte eine gewinnende Liebenswürdigkeit. Seine Schüler, Assistenten und Kollegen fanden bei ihm stets hilfsbereite Unterstützung, wenn sie gesucht wurde, nachgetragen allerdings wurde ihnen nichts, dazu war seine Natur zu zurückhaltend. Als arbeitsbereiter Gelehrter hat er sich auch den Lasten und Pflichten des Amtes nicht entzogen, so hat er der Ehre, Rektor der Berliner Universität zu sein, wohl einen letzten Rest von Gesundheit geopfert. Der Kreis der Menschen, die er als die seinigen bezeichnen konnte, war nicht groß, wer aber das Glück hatte, ihm näher zu kommen, der fand in ihm einen anhänglichen warmen Freund von erprobter Zuverlässigkeit.

Ehre seinem Andenken!

Walther Straub.

XXVI.

Aus den Pharmakologischen Instituten der Universitäten Leipzig und Bonn.

Über die Guanidinkontraktur des Skelettmuskels.

Von

Hermann Fühner.

(Mit 10 Kurven.)

(Eingegangen am 24. XII. 1924.)

In meiner Untersuchung über das Guanidin vom Jahre 1907 habe ich[1]) erstmalig die durch diese Substanz am Skelettmuskel des Frosches ausgelösten charakteristischen fibrillären und faszikulären Zuckungen graphisch registriert. Betrachtet man die erhaltenen Kurven, so bemerkt man an ihnen, daß gleichzeitig mit den mehr oder weniger rasch erfolgenden Einzelzuckungen Tonusschwankungen auftreten. Schon in der ersten, am isolierten Gastrocnemius eines Grasfrosches aufgenommenen Kurve (S. 8) ist das Auftreten der Zuckungen von einem Tonusanstieg begleitet, der zwar beim Rascherwerden der Zuckungen wieder nachläßt, sich aber immer wieder erneut mehr oder weniger stark geltend macht. Erst beim Auswaschen des Guanidins aus dem Muskel verschwindet zugleich mit dem Erlöschen der raschen Kontraktionen auch die Kontraktur.

Die Neigung des Guanidinmuskels zu Kontrakturen fiel mir weiter (S. 31) besonders bei rhythmischer elektrischer Reizung auf, und diese Neigung nahm zu entsprechend der Reizstärke, eine Erscheinung, die sich bekanntlich schon am nichtvergifteten Muskel in gleicher Weise zeigt und neuerdings von Hofmann und Flößner[2]) eingehender verfolgt wurde.

Die Guanidinkontraktur war in meinen früheren Versuchen mit der Substanz allein ohne gleichzeitige elektrische Reizung nur

1) H. Fühner, Dieses Archiv 1907, Bd. 58, S. 1.

2) F. B. Hofmann und O. Flößner, Zeitschr. f. Biol. 1923, Bd. 78, S. 17.

schwach ausgeprägt. Ich versuchte, die Bedingungen aufzufinden, unter denen stärkere Wirkung auszulösen ist, und zwar schien mir einerseits nach den Beobachtungen von Frank und Stern[1]) die Kröte dazu besonders geeignet, andererseits suchte ich die Guanidinwirkung durch gleichzeitige Abkühlung des Versuchsmuskels zu verbessern, da ja die Muskeln von Kaltfröschen besonders zu Kontrakturen neigen.

Bei Guanidinvergiftung von Kröten konnte ich das von Frank und Stern beschriebene eigentümliche Vergiftungsbild, ausgezeichnet durch besondere Steifheit der Bewegungen, bestätigen. Da es an Fröschen nicht in gleicher Weise auftritt, schien die Kröte für Kontrakturversuche auch an isolierten Muskeln von vornherein geeigneter. Im Verlaufe der Untersuchung zeigte sich jedoch, daß Grasfrösche ebenso brauchbar waren für Versuche am M. gastrocnemius, ja daß ihr M. rectus abdominis viel regelmäßiger und stärker durch Guanidin tonisch kontrahiert wurde, als der entsprechende Krötenmuskel. Besonders wichtig war, daß die Gastrocnemien beider Tierarten bei genügender Abkühlung unter Guanidineinwirkung neben den raschen Zuckungen regelmäßig starke tonische Kontraktion zeigten, so daß an ihnen auch Versuche mit Nervendurchschneidung angestellt werden konnten, um den noch unbekannten Angriffsort der Guanidinkontraktur genauer zu bestimmen.

Nach Frank und Stern soll der Angriffsort der tonischen und auch der raschen Kontraktionen durch das Guanidin das Tonussubstrat, die »rezeptive Substanz« des Sarkoplasmas sein, in welches auch Rießer und seine Mitarbeiter[2]) den Angriffsort des Nikotins, des Azetylcholins und anderer Kontrakturgifte verlegen. Wie hier gezeigt werden soll, hat die Kontrakturwirkung des Guanidins einen anderen Angriffsort am Muskel als Nikotin und Azetylcholin. Die Ansicht von Frank und Stern läßt sich durch Nervendegenerationsversuche widerlegen.

Versuche.

Die Versuche wurden im Sommer 1924 an in der Umgebung Leipzigs möglichst frisch gefangenen Grasfröschen (Rana fusca) und Kröten (Bufo vulgaris) ausgeführt. Ohne erkennbare äußere Ursachen reagierten, wie dies auch in meinen früheren Guanidinveröffentlichungen[3])

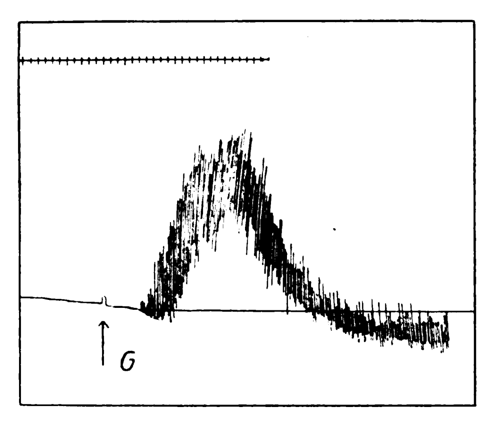
1) E. Frank und R. Stern, Dieses Archiv 1921, Bd. 90, S. 168.

2) O. Rießer und S. M. Neuschloss, Ebenda 1921, Bd. 91, S. 342; 1922, Bd. 92, S. 254. — E. Simonson, Ebenda 1923, Bd. 96, S. 284.

3) H. Führer, Ebenda 1920, Bd. 88, S. 189. — Derselbe, Heffters Handbuch d. exper. Pharmakologie, Berlin 1923, Bd. 1, S. 686.

wiederholt hervorgehoben wurde, manche Individuen auf Guanidin schlecht. Die größere Mehrzahl der Tiere erwies sich als brauchbar, zeigte aber immerhin beträchtliche Unterschiede im Grade der Empfindlichkeit gegenüber den Guanidinlösungen.

Verwandt wurde salzsaures Guanidin Merck, und zwar erwies sich in den meisten Versuchen die Konzentration 1 : 2000 (in froschisotonischer Ringerlösung) als optimale zur graphischen Registrierung der Muskelkontraktionen. Die Registrierung wurde am langsamgehenden Kymographion mit leichtem Strohhalmschreibhebel in achtfacher Vergrößerung auf berußter Papierfläche ausgeführt. Die Zeitmarkierung zeigt überall Minuten. In den Reproduktionen sind die Originalkurven in verschiedener Verkleinerung wiedergegeben.

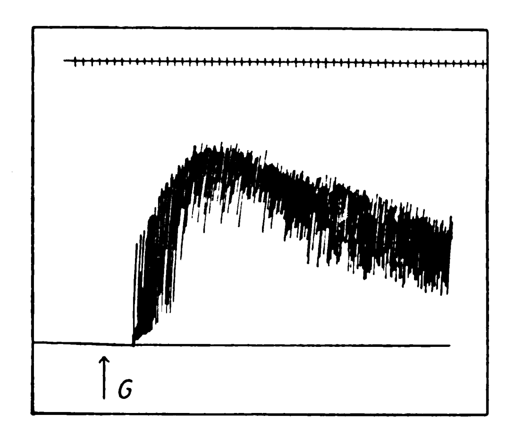


Kurve 1. Kröte. Rectus. Guanidin 1 : 2000.

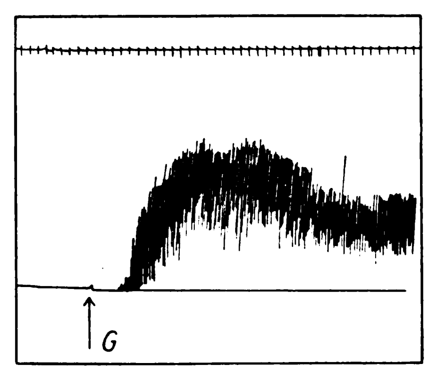
Die Muskeln wurden unter wechselnden Bedingungen geprüft. Z. T. wurden die Frösche und Kröten aus der hohen Sommertemperatur erst einige Tage in eine Eiskiste verbracht, z. T. wurden sie direkt gebraucht, ohne regelmäßige Unterschiede hierdurch aufzuweisen: Kurve 1 zeigt die Einwirkung von Guanidin 1 : 2000 an einem Rectus einer nicht gekühlten Kröte, Kurve 2 die Wirkung an einem Gastrocnemius desselben Tieres, der in Ringerlösung in der Eiskiste 6 Stunden lang gehalten wurde. Kurve 3 zeigt die Wirkung einer Guanidinlösung 1 : 2000 am Gastrocnemius eines Grasfrosches, der 3 Tage in der Eiskiste gehalten wurde. Am zweiten Gastrocnemius desselben Tieres hatte Guanidin 1 : 1000 keine stärkere Wirkung als hier die Lösung 1 : 2000. In den wiedergegebenen Kurven zeigte sich bei den Kröten besonders kräftiger Tonusanstieg des Gastrocnemius. Meist ist er weniger stark ausgeprägt. Auch der Tonusanstieg am Rectus

ist an Krötenmuskeln nur ausnahmsweise so beträchtlich. Bei meist guter Reaktion der Gastrocnemien kann am Rectus durch die genannte Guanidinverdünnung jegliche Reaktion ausbleiben oder es treten Zuckungen auf und zugleich Tonusabfall.

Die drei wiedergegebenen Kurven sind, wie alle hier abgebildeten, in der Weise gewonnen, daß die Muskeln zu den Ver-



Kurve 2. Kröte. Gastrocnemius. Guanidin 1 : 2000.

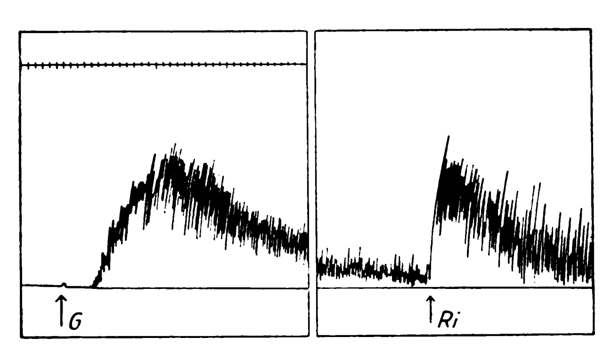


Kurve 3. Grasfrosch. Gastrocnemius. Guanidin 1 : 2000.

suchen erst in Ringerlösung von 6—8° einige Zeit eingehängt wurden, die später gegen Guanidinlösung derselben Temperatur umgewechselt wurde. Um diese Temperatur konstant zu erhalten, wurde das Becherglas mit dem Muskel in ein Gefäß mit schmelzendem Eis eingesetzt.

Sartorien von Fröschen zeigten weniger ausgeprägten Tonusanstieg unter diesen Bedingungen als Gastrocnemien. Die stärkste tonische Kontraktion wurde beim Rectus des Grasfrosches beobachtet.

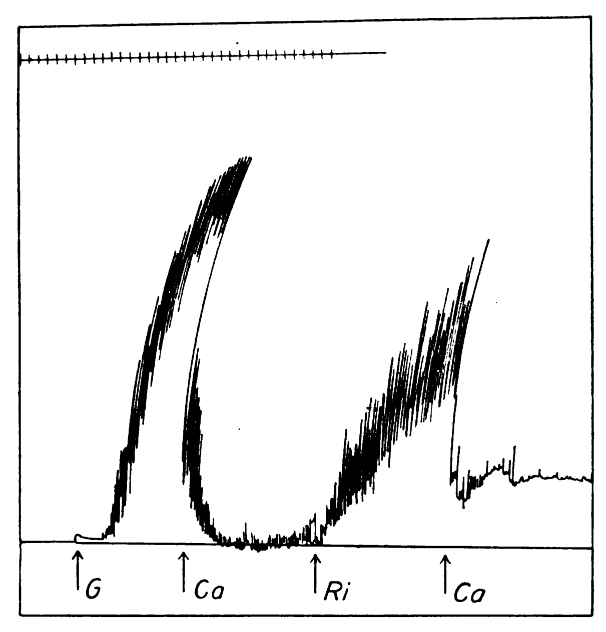
Schon nicht gekühlte Recti der Frösche zeigten meist beträchtlichen Tonusanstieg neben den raschen Zuckungen. Diese tonische Kontraktion konnte sich beim Verweilen des Muskels in der Guanidinlösung oft durch mehrere Stunden hindurch langsam verstärken, unter allmählichem Nachlassen der raschen Zuckungen. Strychninlösung geeigneter Konzentration löste diese Kontraktur. In anderen Fällen, wie ihn Kurve 4 an gekühltem Muskel zeigt, trat nach vorübergehendem Tonusanstieg Tonusabfall auf, dem beim Umwechseln der Guanidinlösung gegen Ringerlösung wieder Tonusanstieg folgen konnte.



Kurve 4. Grasfrosch. Rectus. Guanidin 1 : 2000. Ausgewaschen mit Ringerlösung.

Die tonische Kontraktion durch Guanidin läßt sich, ebenso wie die raschen Zuckungen, durch Calciumchlorid und Magnesiumchlorid unterdrücken. Kurve 5 zeigt raschen und steilen Tonusanstieg am gekühlten Rectus eines Grasfrosches. Zu den 50 ccm Guanidinlösung 1 : 2000 wurden 5 ccm einer Lösung von krystallisiertem Calciumchlorid 1 : 100 zugesetzt, worauf vollständiger Tonusabfall erfolgte, während die raschen Zuckungen nicht ganz aufgehoben wurden. Wechsel der Guanidin-Calciummischung gegen Ringerlösung bewirkte erneut Tonusanstieg und Zunahme der raschen Zuckungen. Calciumzugabe zur Ringerlösung bewirkte im vorliegenden Falle Tonusabfall, aber nicht derart vollständig, wie das erste Mal. In anderen Fällen erfolgte auf diese Kalkgabe sogar weiterer Tonusanstieg unter Aufhören der raschen Zuckungen, und diese eigentümliche Beeinflussung der Guanidinwirkung wurde weiter verfolgt. Es schien, als ob weitgehende Guanidinverdünnung, wie sie in dem Froschmuskel nach teilweiser Auswaschung mit Ringerlösung noch vorhanden war, mit geeigneter Calciumchloridkonzentration keinen Tonusabfall, sondern Tonusanstieg bewirkt, daß vielleicht ein Synergismus

Guanidin-Calcium bestehen könnte, wie ich[1]) ihn für Guanidin und Baryt gezeigt habe. Bei Einwirkung von Calciumchloridlösung allein in den verschiedensten Verdünnungen wurde festgestellt, daß dieselbe niemals tonische Kontraktion am Froschrectus hervorbringt. Auch weitgehende Guanidinverdünnungen zusammen mit verschiedenen Calciumzugaben hatten keine solche Wirkung. Es muß beim Auswaschen der Guanidinlösung eine bestimmte Reizwirkung einsetzen, die ihrerseits durch Calciumchlorid verstärkt wird. Daß das Aus-



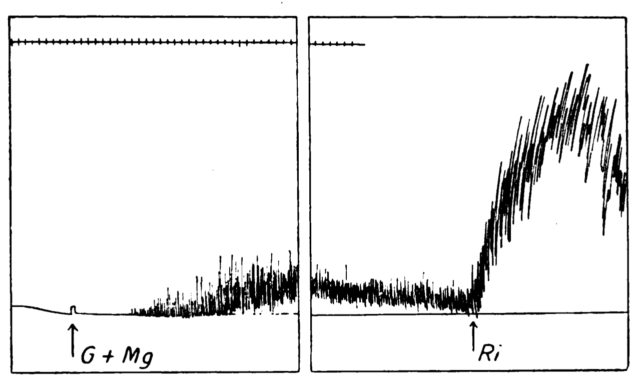
Kurve 5. Grasfrosch. Rectus. Guanidin 1 : 2000 (50 ccm). Dazu Calciumchlorid 1 : 100 (5 ccm). Ringerlösung. Dazu Calciumchlorid 1 : 100 (5 ccm).

waschen des Guanidins allein als Reiz wirkt, ist schon aus meiner ersten Guanidinarbeit und aus Kurve 4 hier ersichtlich. Diese Reizwirkung zeigt sich in erhöhtem Maße beim Auswaschen von Guanidin-Calcium-Mischung, übrigens auch, wie Kurve 6 zeigt, beim Auswaschen von Guanidin-Magnesium-Mischung. 5 ccm Magnesiumchlorid 1 : 100 zu 50 ccm Guanidinlösung 1 : 2000 zugesetzt, unterdrücken, wie Kurve 6 zeigt, fast völlig den Tonusanstieg, nicht dagegen die raschen Zuckungen. Magnesiumchlorid scheint sich hier anders zu verhalten als Calciumchlorid. Bei geeigneter Verdünnung unterdrückt es früher

---

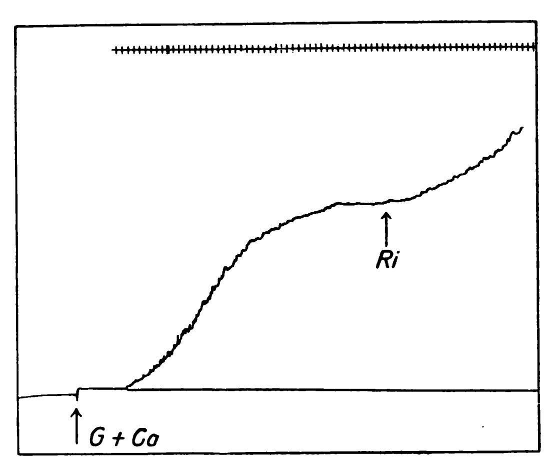
1) H. Führer, Dieses Archiv 1920, Bd. 88, S. 179.

die langsame tonische Kontraktion als die rasche Zuckung, während man am Froschrectus Kalkmengen auffinden kann, die die raschen Zuckungen mehr oder weniger vollständig unterdrücken, wie in



Kurve 6. Grasfrosch. Rectus. In Mischung von Guanidin 1 : 2000 (50 ccm) + Magnesiumchlorid 1 : 100 (5 ccm). Ausgewaschen mit Ringerlösung.

Kurve 7, die tonische Kontraktion aber zustande kommen lassen und beim Auswaschen noch verstärken. Bei Gastrocnemien ist es schwie-



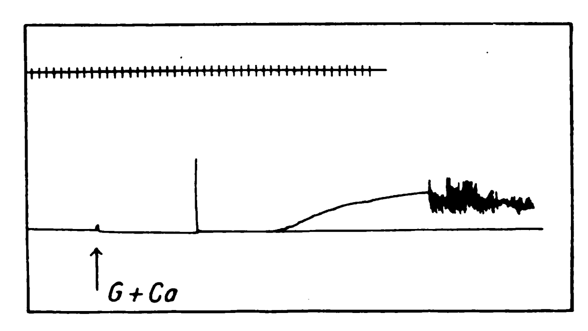
Kurve 7. Grasfrosch. Rectus. In Mischung von Guanidin 1 : 2000 (50 ccm) + Calciumchlorid 1 : 100 (3 ccm). Ausgewaschen mit Ringerlösung.

riger, diese Kalkwirkungen zu erhalten. Kurve 8 zeigt immerhin deutlich erst Tonusanstieg und später das Auftreten schwacher rascher Zuckungen.

Nach dem Gesagten schien es möglich, daß die raschen fibrillären Zuckungen des Muskels, die durch Kalk leichter zu unterdrücken

sind als die tonische Kontraktion, einen anderen Angriffsort innerhalb des Muskels haben als diese. Durch Versuche an Fröschen und Kröten mit Ischiadicusdurchschneidung wurde versucht, dies zu entscheiden.

An mehreren Serien von Grasfröschen und Kröten wurde ein Stück des Ischiadicus exzidiert und die Gastrocnemien nach verschiedenen Zeiten geprüft. Es erwies sich für die Guanidinversuche ganz überflüssig, vollständige Degeneration des Nerven und Unwirksamkeit elektrischer Reizung abzuwarten. Bereits nach 8—10 Tagen oder früher war in den heißen Sommermonaten am Gastrocnemius der operierten Seite keine Guanidinzuckung mehr graphisch zu registrieren. Schon wenn die indirekte elektrische Reizbarkeit des

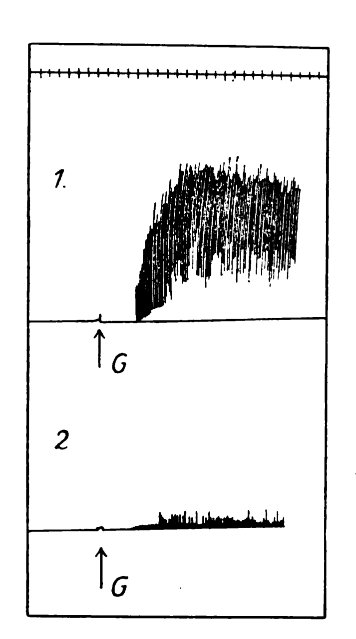


Kurve 8. Grasfrosch. Gastrocnemius. In Mischung Guanidin 1 : 2000 (50 ccm) + Calciumchlorid 1 : 100 (2 ccm).

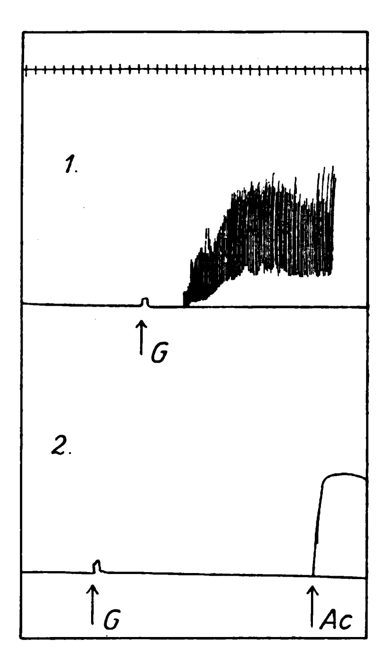
Ischiadicus, wie in Kurve 9 aus einem Versuche an einer Kröte, 9 Tage nach der Ischiadicusdurchschneidung, von 49 cm Rollenabstand des Induktoriums auf 31 cm abgesunken war, zeigte der Muskel der operierten Seite gegenüber dem normalen nur noch schwache Guanidinreaktion. In Kurve 10 aus einem Versuch an einem Grasfrosch, dessen normaler Muskel 10 Tage nach der Operation, indirekt gereizt, bei einem Rollenabstand von 42 cm zuckte, während der operierte noch immerhin auf elektrische Reizung bei einem Rollenabstand von 28 cm ansprach, war dagegen jegliche registrierbare Guanidinwirkung erloschen. Diese Kurve zeigt zugleich, daß derselbe Muskel noch normal auf salzsaures Azetylcholin (Kahlbaum) 1 : 100000 reagierte, eine Erscheinung, die ich auch ebenso gegenüber Nikotin, und zwar noch 30—40 Tage nach der Operation, sah.

Besonders bemerkenswert ist, daß das Guanidin, wie Kurve 9 zeigt, wo sich nach einsetzender Nervendegeneration noch ein letzter Rest von Wirkung aufzeichnen läßt, keinen Tonusanstieg, sondern

nur mehr noch schwache rasche Zuckungen auslöst, d. h. daß die Tonuswirkung früher erlischt als die fibrillären Zuckungen.



Kurve 9. Kröte. Gastrocnemien. *1* Normale Seite. *2* Operierte Seite. Guanidin 1 : 2000.



Kurve 10. Grasfrosch. Gastrocnemien. *1* Normale Seite. *2* Operierte Seite. Guanidin 1 : 2000. Azetylcholin 1 : 100000

Besprechung der Versuche.

In meiner im Jahre 1907 veröffentlichten ersten Arbeit über die periphere Wirkung des Guanidins konnte ich zeigen, daß Calcium- und Magnesiumchlorid imstande sind, die Guanidinzuckungen des Skelettmuskels zu unterdrücken, eine Beobachtung, die später von verschiedener Seite bestätigt wurde. Es kann nicht wundernehmen, daß auch die bei graphischer Registrierung stets gleichzeitig mit den raschen Einzelzuckungen zu sehende tonische Kontraktion in gleicher Weise durch beide Erdalkalien unterdrückt wird, wie dies in den vorliegenden Versuchen gezeigt wurde. Sicherlich ist das Guanidin ein Potentialgift im Sinne von Straub, das erregend wirkt durch den Vorgang des Eindringens in die Muskulatur zum motorischen Nervenende. Wird das Gewebe durch die Erdalkalien gedichtet, so tritt, auch wenn schon reichlich Guanidin im Muskel gespeichert wurde, Tonusabfall und Aufhören der fibrillären Zuckungen ein, so

lange, bis durch Auswaschen die Reizung durch das Potentialgefälle in umgekehrter Richtung erfolgt und erneut Kontraktionen zur Folge hat.

Wie schon seit Gergens und Baumann bekannt ist, unterdrückt Kurare die Wirkung des Guanidins. Ich konnte zeigen, daß auch das Strychnin, wohl im Zusammenhang mit seiner Kurarewirkung, die Wirkung des Guanidins aufhebt, und zwar gilt auch dies für die beiden Wirkungen des Guanidins am Muskel. Diese antagonistische Wirkung des Strychnins hatte ich[1]) schon früher (1909) gegenüber der Kontrakturwirkung des Nikotins gezeigt. Ich habe weiter schon damals beobachtet und in meinem Buche[2]) 1911 veröffentlicht, daß auch das Kokain die Nikotinwirkung antagonistisch beeinflußt. Dieser Antagonismus ist neuerdings von Frank und Katz[3]), offenbar ohne Kenntnis meiner Befunde, genauer untersucht worden, während Frank und Stern[4]) beschreiben, daß auch die beiden Guanidin-Muskelwirkungen durch Kokain aufgehoben werden. Hauptsächlich auf Grund letztgenannter Beobachtung gelangen Frank und Stern zu dem Schluß, daß das Guanidin an der »rezeptiven Substanz« des Sarkoplasmas angreift und nicht am motorischen Nervenende, wie ich[5]) das früher auf verschiedenem Wege für die Zuckungen auslösende Wirkung des Guanidins zu zeigen versuchte. Nach Frank und Stern soll also das Guanidin den gleichen muskulären Angriffsort haben, wie er von Langley für das Nikotin, von Rießer und seinen Mitarbeitern für das Azetylcholin und andere Kontrakturgifte angenommen wird.

Zunächst sei hervorgehoben, daß sich aus antagonistischen Versuchen unmöglich so weitgehende Schlüsse über den Angriffsort der Pharmaka ziehen lassen, wie das von Frank und seinen Mitarbeitern geschieht, eine Tatsache, auf die zuerst Magnus[6]) in einer Widerlegung Langleys hingewiesen hat und auf die ich[7]) selbst seither wiederholt eingegangen bin. Weiter aber geht aus meinen Nervendegenerationsversuchen mit Sicherheit hervor,

1) H. Fühner, Arch. f. d. ges. Physiol. 1909, Bd. 129, S. 109.

2) Derselbe, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Berlin, Wien 1911, S. 110.

3) E. Frank und R. Alexander Katz, Dieses Archiv 1921, Bd. 90, S. 149.

4) E. Frank und R. Stern, Ebenda S. 167.

5) Vgl. die Zusammenstellung in Heffters Handbuch der exp. Pharmakologie, Berlin 1923, Bd. 1, S. 696.

6) R. Magnus, Arch. f. d. ges. Physiol. 1908, Bd. 123, S. 99.

7) H. Fühner, Dieses Archiv 1918, Bd. 82, S. 206. — Derselbe, Ebenda 1920, Bd. 88, S. 180. — Derselbe, In Heffters Handbuch. a. a. O.

daß der Angriffsort beider Guanidinwirkungen ein anderer ist als der von Nikotin und Azetylcholin. Während letztere noch lange nach Nervendurchschneidung wirksam sind, ja ihre tonische Wirkung am Warmblüter sogar in verstärktem Maße auftritt, ist dies bei der Guanidinwirkung nicht der Fall. Schon bald nach der Nervendurchschneidung erlischt die Tonuswirkung des Guanidins und weiterhin auch die Wirkung der raschen Zuckungen. Beide sind an die erhaltene Funktion des motorischen Nervenendes geknüpft.

Noch auf eine Angabe von Frank und Stern sei hier hingewiesen. Sie schreiben (S. 172): »Ist die Kontinuität — von Nerv und Muskel nach Nervendegeneration — unterbrochen, so spricht nach einiger Zeit die Fibrille auf Reize nicht mehr an. Auch wenn man den Muskel direkt erregt, erhält man nur die bekannte, wenig ausgiebige träge Zuckung der Entartungsreaktion: rasches Hüpfen von Muskelbündeln oder gar brüske Bewegung ganzer Muskeln erscheint ausgeschlossen. Dieser Guanidineffekt kann also nach Nervdurchschneidung und -degeneration auch dann nicht mehr zustande kommen, wenn er durch die Alteration des Muskelplasmas hervorgerufen ist.«

Hierzu ist folgendes zu bemerken: Schon 1909 hat Hofmann[1]) am Krötenmuskel nach Nervendegeneration beständiges Muskelflimmern, also doch wohl rasche fibrilläre oder faszikuläre Bewegungen, gesehen, und er erklärt diese Erscheinung von »Automatie« neuerdings[2]) dadurch, daß die Reizbarkeit des isolierten Organs allmählich so hoch ansteigt, daß früher unwirksam bleibende »innere Reize« zur Dauererregung führen. Dieser Angabe von Hofmann stellt sich meine Beobachtung an die Seite, daß Krötenmuskeln nach Nervendegeneration beim Einlegen in für normale Muskeln unwirksame Ringerlösung Zuckungen bekommen, die durch Kurare nicht zu unterdrücken sind. Vielleicht ist der Krötenmuskel durch die Degeneration gegen die Reizwirkung meiner kalkarmen Ringerlösung bzw. des in ihr enthaltenen Natriumchlorids überempfindlich geworden.

Gegen die Richtigkeit der erwähnten Anschauung von Frank und Stern sprechen aber vor allem meine Versuche über das Wiederauftreten von typischen, durch Kurare unterdrückbaren Guanidinzuckungen bei beginnender Nervenregeneration. Ich[3]) habe solche bei Kröten, selbst 168 Tage nach der Operation, nicht gesehen, demgemäß auch kein Wiederauftreten von Guanidinzuckungen.

1) F. B. Hofmann, Med. Klinik 1909, S. 1484.
2) Derselbe, Zeitschr. f. Biol. 1920, Bd. 72, S. 270.
3) H. Fühner, Dieses Archiv 1911, Bd. 65, S. 423 und 418.

Dagegen hatte sich bei gleichzeitig im Sommer operierten Grasfröschen schon 83 Tage nach der Operation eine dünne Verbindung zwischen den Nervenstümpfen hergestellt, und von diesem Zeitpunkt an erwies sich, trotzdem die Nervenbrücke elektrisch noch nicht leitete und »das Muskelplasma« wohl noch »alteriert« war, das Guanidin wiederum wirksam. Ob dem Muskel auf dem neugebildeten Nervenwege schon wieder »trophisch« Stoffe zuflossen, deren Vorhandensein am Nervenende vielleicht nötig ist, um überhaupt Guanidinwirkung auszulösen, d. h. daß es sich bei der Guanidinwirkung, wie ich [1]) früher ausführte, in erster Linie um eine Erregbarkeitssteigerung gegenüber einem physiologisch vorhandenen Stoffe handelt, um einen Synergismus von Guanidin plus unbekannter Körpersubstanz, — dies müßte erst noch erwiesen werden.

Sicher ist, daß das Guanidin mehr zentralwärts angreift in seiner Kontraktur- und Zuckungswirkung als Nikotin und Azetylcholin, und als Substrat dieses Angreifens ist nach wie vor der nach Durchschneidung degenerierende Teil des motorischen Nervenendes, d. h. das motorische Nervenende schlechtweg, am wahrscheinlichsten. Auf Grund der Beobachtungen am degenerierenden Nervenende und des Antagonismus Guanidin-Calcium läßt sich vielleicht für die tonische und rasche Guanidinkontraktion innerhalb des motorischen Nervenendes ein verschiedener Angriffsort annehmen.

Zusammenfassung.

Es wurden die Bedingungen festgestellt, unter denen sich tonische Kontraktion des Skelettmuskels durch Guanidin optimal erhalten läßt. Schon bei Zimmertemperatur zeigt sich solche gut ausgeprägt bei dem M. rectus abdominis des Grasfrosches, während derselbe Muskel der Kröte meist schlecht reagiert oder Tonusabfall zeigt. Dagegen lassen sich starke Guanidinkontrakturen am M. gastrocnemius von Grasfröschen und Kröten erhalten bei Ausführung der Versuche in Lösungen von 6—8°.

Calciumchlorid und Magnesiumchlorid unterdrücken den Tonusanstieg des Guanidinmuskels, wie seine fibrillären Zuckungen. Doch lassen sich bei Calciumchlorid Mengenverhältnisse auffinden, die, namentlich am Froschrectus, nur die raschen Zuckungen unterdrücken, dagegen den Tonusanstieg nicht aufheben, ihn vielleicht sogar — nach dem Erfolg des Auswaschens zu schließen — begünstigen.

1) H. Führer, Dieses Archiv 1920, Bd. 88, S. 189. — Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 917.

Bei beginnender Nervendegeneration nach Ischiadicusdurchschneidung schwindet am Frosch- und Krötenmuskel früher der Tonusanstieg durch Guanidin als die fibrillären Zuckungen, während Azetylcholin und Nikotin an demselben Muskel noch normal kontrahierend wirken. Diese beiden Substanzen greifen sicher peripherer an als das Guanidin. Für ihre Wirkung ist ein Teil des Muskels, etwa die »rezeptive Substanz«, als Angriffsort anzunehmen, während sowohl für die rasche Guanidinzuckung wie für die tonische Wirkung der Substanz das motorische Nervenende den Angriffsort darstellt.

XXVII.

Aus dem Pharmakologischen Institut und der Chemischen Abteilung des Veterinär-physiologischen Instituts der Universität Leipzig.

Pharmakologische Untersuchungen über methylierte Guanidine.

Von

Dr. med. **Fritz v. Graevenitz.**

(Mit 4 Kurven.)

(Eingegangen am 24. XII. 1924.)

Nach den ersten pharmakologischen Untersuchungen über die Guanidine von Gergens und Baumann (1) hat vor allen Dingen Fühner (2) mit seinen Arbeiten über den Angriffsort der Guanidinwirkung wesentlichen Aufschluß gebracht. Er weist als erster auf die Beeinflussung des einwertigen organischen Guanidoniumions durch die zweiwertigen anorganischen Calcium- und Magnesiumionen hin. Fühner zog aus seinen Versuchen bereits den Schluß, daß zwischen den verschiedenen Formen der Tetanie und der Guanidinvergiftung ein Zusammenhang bestehen könnte.

Heuristisch hat sich vor allem für die klinische Fragestellung diese Betrachtungsweise wertvoll erwiesen, nachdem von Wilson (3) bei der parathyreopriven, von Freudenberg und György (4) bei der idiopathischen Tetanie und von Bayer (5) bei der Guanidinvergiftung im Stoffwechsel eine Alkalose und ein Absinken der Blutkalkwerte beobachtet wurde. Freudenberg und Vollmer (6) sehen deshalb die Alkalose als gemeinsame Ursache der ebengenannten drei Tetanieformen an. Pathologisch-anatomische Befunde von Fuchs (7), der das Bild der Guanidintoxikose mit der Lethargieform Economos identifizieren will, sind durch Herxheimers (8) neueste Befunde entkräftet worden.

In jüngster Zeit haben dann vor allen Dingen Noel Paton (9) und seine deutschen Nacharbeiter Stern, Franck und Nothmann (10)

die Ähnlichkeit zwischen der Guanidinvergiftung und der Tetanie weiter vertieft, dadurch, daß es ihnen gelang, nicht nur elektrische Übererregbarkeit, klonisch eklamptische Anfälle und Laryngospasmus, sondern vor allem auch Karpalspasmen mit dem Dimethyl-Guanidin hervorzurufen, dessen biologische Bedeutung als »biogenes Amin« durch Auffinden des Produktes im Kot tetaniekranker Kinder durch Sharpe (11) bewiesen wurde. Nachdem Fühner in den eingangs erwähnten Arbeiten für einen Teil der Guanidinwirkung den peripheren Angriffsort bewiesen hatte, wurde durch Nothmann (12) am Warmblüter für die Zuckungen des Muskels derselbe Befund erhoben. War nun durch die zweifache Methylierung des Guanidins eine größere Annäherung des Vergiftungsbildes an die Symptome der idiopathischen Tetanie erreicht worden, so mußte, abgesehen von dieser phänomenologischen Betrachtungsweise, eine systematische Untersuchung der höher methylierten Guanidine pharmakologisch unter dem Gesichtspunkt der chemischen Konstitution und der davon abhängigen Wirkung besonders interessante Aufschlüsse ergeben.

Nachdem durch Schencks (13) chemische Darstellung der methylierten Guanidine und Lecher und Grafs (14) peralkyliertes Hexamethyl-Guanidin eine lange Untersuchungsreihe gegeben war, stellte ich unter der Anleitung von Prof. Schenck präparativ diese Körper dar. Für das asymmetrische und das symmetrische Tetramethyl-Guanidin ergaben sich neue Darstellungsmethoden, über die von Schenck und mir (15) anderenorts berichtet wurde. Das Monomethyl- und asymmetrische Dimethyl-Guanidin verdanke ich Prof. Guggenheim in der Firma Hoffmann-Laroche, Basel.

Da aus technischen Gründen nur kleine Mengen dargestellt wurden, verboten sich Warmblüterversuche vorerst von selbst, die für eine klinische Betrachtung des Tetanieproblems vielleicht wertvolle Aufschlüsse zeitigen könnten. Ich muß es mir deshalb versagen darüber zu berichten, behalte mir aber weitere Bearbeitung vor. Versuche, die mit dem einfachen Guanidin ausgeführt wurden, kann ich übergehen, weil ihre Ergebnisse sich mit denen der früheren Autoren in jeder Hinsicht decken; das Guanidin diente lediglich als Testobjekt.

Verwandt wurden außer beim Trimethyl- und Hexamethyl-Guanidin, wo als Anion das Jod fungierte, stets frisch hergestellte Lösungen der Chloride, deren Reinheit durch Analyse gewährleistet war. Die Versuche wurden durchweg an männlichen frisch gefangenen Temporarien in den Monaten Juni-November 1924 ausgeführt.

Im folgenden speziellen Teil ist geordnet nach der Anzahl der Methylgruppen und ihrer Stellung im Guanidinkomplex, während in der dann folgenden Analyse der Versuche nach den Angriffsorten ihrer Wirkung gruppiert wurde.

Das

Monomethyl-Guanidin

$$NH = C\begin{matrix} \diagup NHCH_3 \\ \diagdown NH_2 \end{matrix}$$

wird nach Erlenmeyer (16) aus Cyanamid und Methylamin gewonnen. Andere Darstellungsweisen ergeben nach Schenck (17) stets dasselbe Monoderivat, so daß anscheinend nur dieses eine Monomethyl-Guanidin zu existieren scheint. Die theoretisch mögliche Methylierung der Imidogruppe ist bisher noch nicht ausgeführt worden.

Das allgemeine Vergiftungsbild am ganzen Frosch gleicht in allen Einzelheilen dem des einfachen Guanidins. Spritzt man 1,1 mmol/kg Frosch in den Fußlymphsack ein, so setzen bereits nach 10 Minuten lokal-fibrilläre Zuckungen ein, die sich im Verlauf weiterer 5 Minuten über den ganzen Körper ausbreiten. Die Atmung wird wogend, verlangsamt und vertieft. Nach etwa 3 Stunden nehmen die Zuckungen an Intensität ab, um nach 6 Stunden vollkommen zu verschwinden. Wird durch Abbinden der einen Art. femoral. in Anlehnung an Claude Bernard operiert, so läßt die abgebundene Seite auch nach langer Zeit Zuckungen vollkommen vermissen. Quantitative Untersuchungen, die mit diesem Froschpräparat bei allen Methyl-Guanidinen angestellt wurden, bedingen Vergiftungen mit relativ hohen Dosen, da sonst Entartungsreaktion, allmähliches Eintreten des Kollateralkreislaufes usw. die Deutung des Versuches erschweren würden. Die beim normalen Guanidin auch schon während des Zuckungsstadiums beginnende Kurarelähmung ist beim Monomethyl-Guanidin eher schwächer ausgeprägt. Ich habe dies auf zwei Arten geprüft:

1. Einlegen eines Nerv-Muskelpräparates in verschiedene Konzentrationen und Prüfung der indirekten und direkten Erregbarkeit mit Einzelschlägen, wobei zur Vermeidnng von Ermüdungsphänomenen die Schließungsströme abgeblendet werden.

2. Durch Vergleich der elektrischen Reizungswerte am vergifteten Claude Bernard-Frosch, wobei die Werte der abgebundenen Extremität als Normalwerte zum Vergleich herangezogen werden können (s. Tabelle 1).

Tabelle 1.

Monomethyl-Guanidin am Claude Bernard-Frosch.

Zeit	Dose: 5,0 mmol/kg Frosch	El-Werte in cm RA	
		rechts	links
$4^h 00'$	Operation. Rechtes Bein abgebunden	30	40
$4^h 45'$	Vergiftung in den Brustlymphsack	—	—
$4^h 50'$	Geringe Zuckungen in den Vorderextremitäten	—	—
$5^h 00'$	Stärkere Zuckungen überall, nur das rechte Bein ist frei	30	42
$8^h 50'$	Kaum Zuckungen mehr	30	35
$11^h 50'$	Tier ist ziemlich gelähmt	30	30

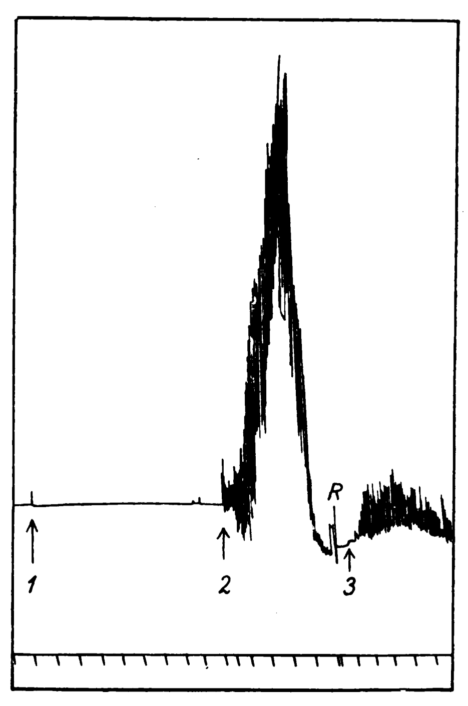
Am nächsten Tage wieder normal.

Lösungen von n/100 Monomethyl-Guanidin ergeben beim Nerv-Muskelpräparat nach 6 Stunden nur geringe Kurarelähmung, die erst nach 18 Stunden vollständig wird. Die direkte Erregbarkeit ist ebenfalls herabgesetzt, jedoch stets vorhanden. Die Versuche wurden so angesetzt, daß die normale Empfindlichkeit etwa 3 Stunden nach der Präparation geprüft wurde; die Präparate wurden auf Eis gestellt und vor der Prüfung durch 20 Minuten langes Stehen im Untersuchungsraum wieder auf gleiche Temperatur gebracht. Kontrollen gewährleisten die Tauglichkeit der Serie (s. Tabelle 10 auf S. 292).

Um die Höhe der Zuckungswerte auch objektiv zu ermitteln, verwandte ich zur graphischen Registrierung den isolierten Musc. rectus abd., der nach sorgfältiger Präparation und zweistündigem Auswaschen in Ringerlösung mit den Guanidinlösungen beschickt wurde. Ich wählte diesen Muskel deshalb, weil an ihm unter günstigen Versuchsbedingungen bereits durch das nicht methylierte Guanidin, wie dies Führer (20) in der vorhergehenden Arbeit zeigt, neben den Zuckungen Tonusanstieg zu beobachten ist und vor allem deshalb, weil die geringe Masse dieses Muskels, im Gegensatz zum Gastroknemius, die Möglichkeit gibt, durch $^1/_2$—1 stündiges Auswaschen bei 5—10maligem Ringerwechsel an einem und demselben Präparat vergleichende Untersuchungen verschiedener Konzentrationen und verschiedener Methyl-Guanidine zu erhalten (s. Kurve 2).

In äquimolarer Konzentration sind die durch das Monomethyl-Guanidin ausgelösten Muskelzuckungen schwächer als beim Guanidin. Die Minimalkonzentration ist etwa n/200. Einen Tonusanstieg konnte ich unter gewöhnlichen Versuchsbedingungen nur selten feststellen. Doch scheint gerade unter klinischen Gesichtspunkten beachtens-

wert, daß Konzentrationen, die an und für sich nicht einmal Zuckungen aufkommen lassen, gegenüber nachheriger Gabe von gewöhnlichem Guanidin unter Beibehaltung der bisherigen Monomethyl-Guanidinkonzentration die Fähigkeit haben, regelmäßig einen beachtenswerten Tonusanstieg zu zeitigen (s. Kurve 1).



Kurve 1. Erregbarkeitssteigernde Wirkung des Monomethyl-Guanidins gegenüber Guanidin. Zeit = 20 Sekunden. *1* n/500 Monomethyl-Guanidin, *2* n/250 Monomethyl-Guanidin + n/50 Guanidin (zu gleichen Teilen), *3* n/100 Guanidin.

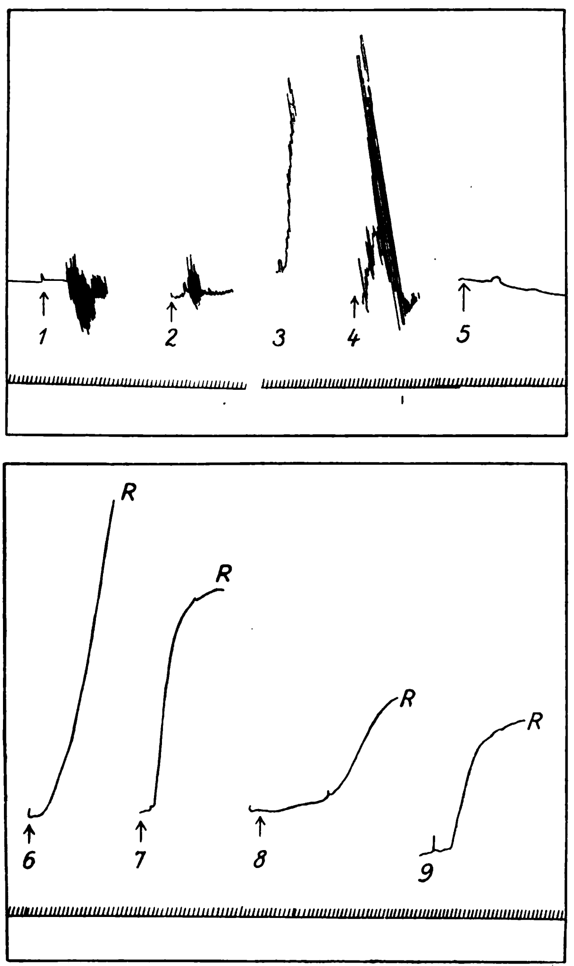
Das

asymmetrische N, N-Dimethyl-Guanidin

$$NH = C \begin{matrix} \diagup N(CH_3)_2 \\ \diagdown NH_2 \end{matrix}$$

soll nach Franck und seinen Mitarbeitern eine 8 mal größere Giftigkeit als Guanidin beim Warmblüter besitzen. Für Frösche läßt sich, im Gegensatz zum Warmblüter, wo durch die Kurare-Atmungslähmung exakte letale Dosen festzulegen sind, eine solche nur schwer normieren, da die Tiere durch Guanidin allein meist nicht getötet werden. Der Tod hängt von ihrer individuellen Widerstandsfähig-

keit (Zirkulationsanomalien) und anderen Nebenumständen, wie Jahreszeit, Temperatur usw., ab.



Kurve 2. Mm. rectus. Vergiftung mit n/x-Lösungen der Methyl-Guanidine, da nach je 1 stündiges Auswaschen in 5 mal gewechselter Ringerlösung. Zeit = 1 Minute. *1* n/200 Guanidin, *2* n/200 Monomethyl-Guanidin, *3* n/200 symmetrisches Dimethyl-Guanidin, *4* n/200 asymmetrisches Dimethyl-Guanidin, *5* n/200 symmetrisches Trimethyl-Guanidin, *6* n/100 symmetrisches Tetramethyl-Guanidin, *7* n/100 asymmetrisches Tetramethyl-Guanidin, *8* n/400 Pentamethyl-Guanidin, *9* n/25 000 Hexamethyl-Guanidin.

Die Zuckungen treten bei äquimolaren Dosen bereits nach 3 Minuten auf, verbreiten sich sofort über den ganzen Körper und werden

so stark, daß sie als faszikulär, mit Lokomotion einhergehend, imponieren. Die Atmung ist beschleunigt und tiefwogend. Bei einer Konzentration von n/100 ist die Kurarelähmung des Nerv-Muskelpräparates nicht stärker wie bei dem Monomethylderivat. Bekommt ein enthirnter Claude Bernard-Frosch 3,3 mmol/kg in den Brustlymphsack, so tritt im Stadium der stärksten Zuckungen bereits nach 15 Minuten Kurarewirkung auf. Obwohl die Zuckungen, die erst nach Stunden schwächer werden, tagelang anhalten können, erholen sich die meisten Frösche wieder (s. Tabelle 2). Am isolierten Rektuspräparat sind in äquimolarer Konzentration die Zuckungen sehr viel stärker und treten früher auf. Der Tonusanstieg, der wohl sicher zu beobachten wäre, wird mechanisch durch die Stärke der Zuckungen verdeckt (s. Kurve 2, Nr. 4).

Tabelle 2.

Asymmetrisches Dimethyl-Guanidin am enthirnten Claude Bernard-Frosch.

Zeit	Dose: 3,3 mmol/kg Frosch	El-Werte in cm RA	
		rechts	links
$10^h 00'$	Operation. Rechtes Bein abgebunden	37	37
$11^h 27'$	Vergiftung in den Brustlymphsack	—	—
$11^h 30'$	Stärkste Zuckungen über den ganzen Körper (rechtes Bein ausgenommen)	—	—
$11^h 45'$	Stat. idem	37	21
$12^h 30'$	Zuckungen wenig geringer, bleiben etwa 24 Stunden bestehen	37	21

Am übernächsten Tage wieder normal.

Das

symmetrische N, N'-Dimethyl-Guanidin

$$NH = C\begin{matrix} \diagup NH(CH_3) \\ \diagdown NH(CH_3) \end{matrix}$$

stellte ich nach Erlenmeyer und Schenck durch Einwirkung von überschüssigem Monomethylamin auf Jodcyan dar und reinigte es über das Goldsalz. Analyse: gefunden 45,92 % Au, berechnet 46,16 % Au. Schmelzpunkt: 122°. Ausbeute am einmal umkrystallisierten Salz: 63 %. Die Substanz ist nach den bisherigen Literaturangaben noch nicht pharmakologisch untersucht. Vom Konstitutionsgesichtspunkt aus war, da bei den Tetramethyl-Guanidinen ebenfalls das symmetrische und asymmetrische Produkt zur Verfügung stand, besonders wertvoller Aufschluß zu erwarten.

Bei der Vergiftung mit 4,0 mmol/kg Frosch fällt auf, daß die Zuckungen hier erst nach etwa $^1/_2$ Stunde auftreten und außerordentlich gering sind. Erst nach 1 Stunde sind die Zuckungen über den ganzen Körper verbreitet (s. Tabelle 3).

Tabelle 3.

Symmetrisches Dimethyl-Guanidin am enthirnten Claude Bernard-Frosch.

Zeit	Dose: 4,0 mmol/kg Frosch	El-Werte in cm RA	
		rechts	links
9^h 30′	Operation. Rechtes Bein abgebunden	—	—
10^h 07′	Vergiftung in den Brustlymphsack	42	42
10^h 40′	Geringe Zuckungen in den Vorderextremitäten	—	—
11^h 00′	Überall mäßige Zuckungen	42	30
11^h 05′	Stat. idem	40	32
12^h 30′	Tier erholt sich	40	36

Die Giftigkeit ist anscheinend geringer als beim asymmetrischen Produkt, da der Frosch bereits nach 24 Stunden vollständig normales Aussehen zeigt. Am isolierten Rektuspräparat beobachtete ich ebenfalls nur geringe Zuckungen. Hier tritt jedoch gesetzmäßig ein Tonusanstieg auf, der ebenfalls auswaschbar ist. Die minimalwirksame Konzentration beträgt n/200 (s. Kurve 2). Die Kurarewirkung ist ungefähr gleich wie beim asymmetrischen Dimethyl-Guanidin.

Das

N, N′, N″-Trimethyl-Guanidin

$$CH_3N = C\begin{cases} NHCH_3 \\ NHCH_3 \end{cases}$$

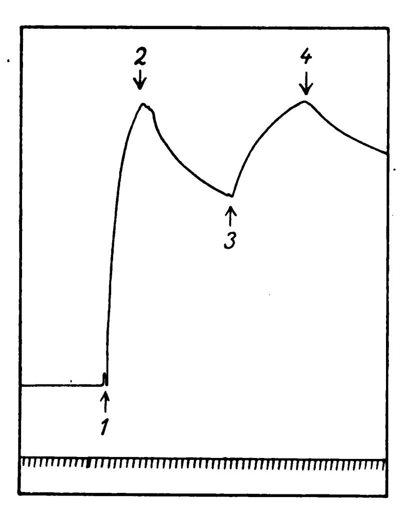
(Schmelzpunkt 157° für das Goldsalz) ist von Schenck nach verschiedenen Methoden dargestellt worden. In den Versuchen wurde das Jodhydrat verwandt. Am ganzen Frosch ist das Vergiftungsbild gegenüber den niedermethylierten Guanidinen vollkommen geändert. Zuckungen werden nie beobachtet. Bereits nach 3 Minuten liegt der Frosch schlaff da und ist reflexlos. Atmung unregelmäßig, flach, stark verlangsamt. Da das gleiche Vergiftungsbild auch am enthirnten und rückenmarkslosen Frosch zu beobachten ist, handelt es sich um eine rein periphere Lähmung, wie auch die elektrischen Untersuchungswerte beweisen. Bei Gaben von 3,3 mmol/kg Frosch sinken die elektrischen Reizungswerte bereits nach 5 Minuten, die Lähmung ist nach 25 Minuten vollkommen (s. Tabelle 4). Auch

Tabelle 4.
Symmetrisches Trimethyl-Guanidin am enthirnten Claude Bernard-Frosch.

Zeit	Dose: 3,3 mmol/kg Frosch	El-Werte in cm RA	
		rechts	links
$10^h\ 30'$	Operation. Rechtes Bein abgebunden	39	37
$11^h\ 47'$	Vergiftung in den Brustlymphsack	—	—
$11^h\ 50'$	Tier fast reflexlos, schlaff daliegend	32	30
$12^h\ 10'$	Vollständig gelähmt	32	16
$1^h\ 00'$	Stat. idem	30	12
$5^h\ 00'$	» »	25	10

Am nächsten Tage wieder normal, lebt weiter.

geringere Dosen (1,3 mmol/kg Frosch) sind ungefähr gleich wirksam. Am isolierten Nerv-Muskelpräparat ist mit n/500 als optimaler Konzentration die Kurarelähmung weniger deutlich, was darin seine Erklärung finden kann, daß die Substanz, auf dem Blutwege einverleibt, stärkere Wirkung auslöst, als wenn sie wie im Schälchen beim Nerv-Muskelpräparat nur durch Diffusion an die Stelle ihrer Wirksamkeit gelangen kann. Am isolierten Rektus habe ich nie Zuckungen noch Tonus beobachtet. Von Interesse ist der Umstand,



Kurve 3. Mm. rectus. Zeit = 1 Minute. *1* n/25 000 Hexamethyl-Guanidin. *2* n/25 000 Trimethyl-Guanidin. *3* n/25 000 Hexamethyl-Guanidin. *4* n/25 000 Trimethyl-Guanidin.

daß das Trimethyl-Guanidin gegenüber dem positiv tonotropen Hexamethyl-Guanidin eine tonolytische Wirkung hat (s. Kurve 3).

Das

asymmetrische N, N, N', N''-Tetramethyl-Guanidin

$$CH_3N = C\begin{matrix}\nearrow N(CH_3)_2 \\ \searrow NHCH_3\end{matrix}$$

(Schmelzpunkt 115—117° für das Aurat, Analyse: berechnet 43,32 % Au, gefunden 43,12 % Au) wurde gewonnen nach Schenck aus dem N, N', S-Trimethylpseudothioharnstoff durch Einwirkung von alkoholischer Dimethylaminlösung in Gegenwart von $HgCl_2$ und Stehenlassen in verschlossenem Gefäß über 28 Tage. Der Zusatz von $HgCl_2$, der von Lecher und Graf für die Darstellung des Pentamethyl-Guanidins angegeben ist, ermöglichte eine bessere Ausbeute. Auf nähere Einzelheiten gehe ich hier nicht ein und verweise auf die vorherzitierte Arbeit.

Am ganzen Frosch treten, wie beim Trimethyl-Guanidin, nie Zuckungen auf. Bei Gaben von 4,0 mmol/kg Frosch beginnt nach 10 Minuten das Kurarestadium und ist nach etwa 1 Stunde vollständig (s. Tabelle 5). Am isolierten Nerv-Muskelpräparat ist bei einer Konzentration von n/500 nach 18 Stunden die indirekte Erregbarkeit aufgehoben (s. Tabelle 10). Der isolierte Rektus zeigt bei einer minimal wirksamen Konzentration von n/100 stets starken Tonusanstieg (Kurve 2); geringere Konzentrationen (n/10000, n/1000, n/200) ergeben weder Zuckungen noch Tonus. Am ganzen Frosch habe ich nie Steifheit beobachten können. Kröten, die leichter Tonus zeigen, standen mir nicht zur Verfügung.

Tabelle 5.

Asymmetrisches Tetramethyl-Guanidin am enthirnten Claude Bernard-Frosch.

Zeit	Dose: 4,0 mmol/kg Frosch	El-Werte in cm RA	
		rechts	links
11^h 00'	Operation. Rechtes Bein abgebunden	—	—
12^h 00'	Vergiftung in den Brustlymphsack	36	39
12^h 10'	Kurarelähmung reflexlos, schlaff	35	26
12^h 40'	Stat. idem	34	9
1^h 05'	» »	34	5

Nach 48 Stunden wieder erholt.

Anders verhält sich das

symmetrische N, N, N', N'-Tetramethyl-Guanidin

$$NH = C\begin{matrix} \diagup N(CH_3)_2 \\ \diagdown N(CH_3)_2 \end{matrix},$$

das wir, worüber anderenorts berichtet wurde, auf zwei Wegen erhielten:

1. Direkt, unter besonderen Versuchsbedingungen, durch Einwirkung von Dimethylamin auf Jodcyan im zugeschmolzenen Rohr.

2. Über den bisher noch nicht bekannten und von uns dargestellten N, N, S-Trimethylpseudothioharnstoff, der mit Dimethylamin in Reaktion gebracht wird.

Analyse: berechnet 43,32 % Au, 9,25 % N; gefunden 43,27 % Au, 9,23 % N. Schmelzpunkt: 142—144°.

Bei der Vergiftung des ganzen Frosches mit 4,0 mmol/kg Frosch tritt starke Kurarewirkung auf. Zuckungen oder Steifheit des Tieres sind nie beobachtet worden (s. Tabelle 6).

Tabelle 6.

Symmetrisches Tetramethyl-Guanidin am Claude Bernard-Frosch.

Zeit	Dose: 4,0 mmol/kg Frosch	El-Werte in cm RA	
		rechts	links
11^h 00'	Operation. Rechtes Bein abgebunden	—	—
12^h 02'	Vergiftung in den Brustlymphsack	39	35
12^h 12'	Kurarelähmung reflexlos, schlaff	39	15
12^h 35'	Stat. idem	10	—
	Direkte Erregbarkeit 14	—	—
1^h 05'	Tot aufgefunden	—	—

Der enthirnte Frosch verhält sich in allen Einzelheiten gleichartig.

Am isolierten Nerv-Muskelpräparat ist bei einer Konzentration von n/500 ebenfalls starke Kurarewirkung eingetreten.

Am isolierten Musc. rectus tritt bei n/100 starker Tonus auf. Geringere Konzentrationen sind tonotrop unwirksam (Kurve 2).

Das von Schenck zuerst dargestellte

Pentamethyl-Guanidin

$$CH_3N = C\begin{matrix} \diagup N(CH_3)_2 \\ \diagdown N(CH_3)_2 \end{matrix}$$

wurde nach den Angaben von Lecher und Graf bereitet.

Ausgangsmaterial: Methylsenföl wird mit Dimethylamin zur Bildung des Trimethylthioharnstoffs (Dixon 18) in Reaktion gebracht und dieser dann mit Dimethylsulfat in äquimolarer Menge alkyliert. Der entstandene Tetramethylpseudothioharnstoff ergibt mit Dimethylamin in Gegenwart von $HgCl_2$ das Pentamethyl-Guanidin. Nach Lechers Angaben soll im Schmelzrohr vor dem Erhitzen durch Schütteln eine gelbe Lösung entstehen. Bei meinen Versuchen trat indessen keine vollständige Lösung ein. Ein Teil der freien Base wurde in das Goldsalz übergeführt, das nach Umkrystallisation aus heißem Wasser die richtigen Werte ergab.

Analyse: berechnet 42,02 % Au, gefunden 42,03 % Au. Schmelzpunkt: 130°. Ausbeute an freier Base (bezogen auf Trimethylthioharnstoff): 24 %.

Bei der Vergiftung des ganzen Frosches mit 2,5 mmol/kg Frosch tritt nach 1—2 Minuten Steifigkeit des ganzen Tieres auf. Der Rectus abd. ist kahnförmig eingezogen, die Vorderextremitäten sind gekreuzt verkrampft, so daß der Frosch daran frei in die Höhe gehoben werden kann. Die Schwimmhäute der Hinterhand sind maximal entfaltet. Das Tonusstadium kommt nur sehr kurz zur Beobachtung, da bald vollständige Kurarelähmung auftritt, aus der sich der Frosch teilweise nach Tagen wieder erholen kann (s. Tabelle 7).

Tabelle 7.

Pentamethyl-Guanidin am enthirnten Claude Bernard-Frosch.

Zeit	Dose: 2,5 mmol/kg Frosch	El-Werte in cm RA	
		rechts	links
11^h 00′	Operation. Rechtes Bein abgebunden	40	39
12^h 05′	Vergiftung in den Brustlymphsack	—	—
12^h 07′	In den Vorderextremitäten Tonus, verkrampfte Haltung	40	35
12^h 09′	Tonus nicht mehr vorhanden, schlaff, Kurarelähmung	40	30
12^h 15′	Vollständiges Kurarestadium	40	15
12^h 25′	Stat. idem	40	—
	Indirekte Erregbarkeit aufgehoben, direkte Erregbarkeit 15	—	—

Nach 48 Stunden wieder erholt.

Am isolierten Nerv-Muskelpräparat ruft eine Lösung von n/5000 vollständige Aufhebung der indirekten Reizbarkeit hervor. Die direkte Reizbarkeit ist, wenn auch gemindert, vorhanden. Die Wirkung ist auswaschbar. Am Claude Bernard-Frosch ist bei Gabe

von 2,5 mmol/kg Frosch die periphere Kurarelähmung vollständig eingetreten. Der hirn- und rückenmarkslose Frosch verhält sich gleichermaßen (Tabelle 7).

Der Rectus abd. zeigt nie Zuckungen. Konzentrationen von n/2000 an zeigen Tonusanstieg, der bei n/400 steil ist. Die Wirkung ist auswaschbar (s. Kurve 2). Nachträglich mit Guanidin n/200 am gleichen Präparat ausgelöste Zuckungen beweisen, daß der Tonusanstieg keine Absterbeerscheinung ist.

Das

Hexamethyl-Guanidoniumjodid

von der wahrscheinlichen Formel (Lecher und Graf 14b):

$$\begin{matrix}(CH_3)_2N\diagdown \\ \quad\quad\quad\quad C = N(CH_3)_2J \\ (CH_3)_2N\diagup\end{matrix}$$

wurde durch Alkylierung des Pentamethyl-Guanidins mit Jodmethyl dargestellt und kam als solches zur Verwendung. Wegen der ausgesprochenen, schon bei schwächsten Konzentrationen auftretenden Tonuswirkung, sind mit diesem Vertreter der Methyl-Guanidinreihe unsere hauptsächlichsten pharmakologischen Versuche angestellt worden.

Dosen von 0,1—1,0 ccm einer n/10-Lösung bei gleich schweren Temporarien (25 g), entsprechend 0,4—4,0 mmol/kg Frosch, rufen sofort ein typisches Vergiftungsbild hervor, das nur entsprechend der Konzentration zeitliche Unterschiede aufweist. Bereits $^1/_2$ Minute nach der Injektion ist der Leib kahnförmig eingezogen, die Vorderextremitäten sind krampfhaft gestemmt, so daß Stelzenstellung imponiert. Der Frosch kann jetzt auf seine Hinterhand aufgesetzt werden, ohne umzufallen. Die Schwimmhäute sind maximal gespreizt. Nach 4 Minuten geht die Steifigkeit zurück, die Extremitäten sind jetzt katatonisch: in einmal gebrachte Lagen werden sie weiter gehalten. Gleichzeitige elektrische Prüfung am Nerv. ischiadic. dokumentiert eintretende Kurarelähmung, die schon nach weiteren 15 Minuten vollkommen ist. Die direkte Reizbarkeit ist vermindert worden (s. Tabelle 8 und 9).

Geringere Konzentrationen, die es gestatten die Kurarelähmung eingehender zu beachten, lassen die Tonuswirkung mehr zurücktreten. Der periphere Charakter auch dieses Tonusanstiegs wird durch gleichartigen Befund bei enthirnten und rückenmarkslosen Fröschen bewiesen.

Tabelle 8.

Hexamethyl-Guanidoniumjodid am enthirnten Claude Bernard-Frosch.

Zeit	Dose: 0,4 mmol/kg Frosch	El-Werte in cm RA	
		rechts	links
$5^h 00'$	Operation. Rechtes Bein abgebunden	—	—
$5^h 30'$	Vergiftung in den Brustlymphsack	32	30
$5^h 50'$	Tonusstadium: Kann auf die Hinterhand gesetzt werden und hat die Vorderextremitäten gekreuzt gestemmt	31	23
$6^h 00'$	Tonus vorbei; gelähmt. Atmung ganz selten	30	20

Am nächsten Morgen wieder normal.

Tabelle 9.

Hexamethyl-Guanidoniumjodid am enthirnten Claude Bernard-Frosch.

Zeit	Dose: 4,0 mmol/kg Frosch	El-Werte in cm RA	
		rechts	links
$11^h 00'$	Operation. Rechtes Bein abgebunden	—	—
$11^h 45'$	Vergiftung in den Brustlymphsack	32	37
$11^h 46'$	Hochgradigster Tonus: Kahnbauch, gespreizte Schwimmhäute, kann aufgesetzt werden	—	—
$11^h 50'$	Katatonie	—	—
$11^h 56'$	Beginn des Kurarestadiums	32	30
$12^h 10'$	Kurarelähmung vollständig. Atmung sistiert	32	16
$1^h 05'$	»Vita minima«	32	11

Nach 48 Stunden wieder normal.

Am isolierten Nerv-Muskelpräparat ruft eine n/20000-Lösung nach 3 Stunden beginnende Kurarelähmung hervor, die jedoch nie die indirekte Reizbarkeit ganz absinken läßt. n/10000 ergibt vollkommene Kurarelähmung. Die Wirkung ist vollkommen auswaschbar, so daß nachher wieder Normalwerte gefunden werden (s. Tabelle 10).

Am isolierten Rektuspräparat ergeben bereits Verdünnungen von n/200—100000 einen langsam ansteigenden Tonus, der bei n/25000 stets deutlich steil ist. Stärkere Konzentrationen (bis n/500 geprüft) ergeben, obwohl wir uns damit bereits in kurarewirksamen Dosen befinden, stets steilsten Tonusanstieg. Zuckungen sind bei keiner Konzentration je aufgetreten (s. Kurve 2).

Tabelle 10.

Kurarewirkung am isolierten Nerv-Muskelpräparat.

Name der Guanidine	Konzentration	El-Normalwert in mm RA	Nach 3 Std.	6 Std.	18 Std[1]	24 Std.[1]	48 Std.
Guanidin	n/200	300	280	160	— dir. 150	180	290
Monomethyl-Guanidin	n/100	300	280	180	— dir. 140	140	250
Symmetrisches Dimethyl-Guanidin . . .	n/100	290	250	160	160	— dir. 150	240
Asymmetrisches Dimethyl-Guanidin . . .	n/100	310	300	300	200	—	—
Symmetrisches Trimethyl-Guanidin . . .	n/500	370	250	200	— dir. 150	200	350
Symmetrisches Tetramethyl-Guanidin . .	n/500	390	300	200	— dir. 120	220	340
Asymmetrisches Tetramethyl-Guanidin . .	n/500	390	370	220	— dir. 140	200	—
Pentamethyl-Guanidin	n/1000	370	270	270	190	—	—
Hexamethyl-Guanidin.	n/10 000	310	250	250	— dir. 170	260	290

Es konnte ohne größeres Tabellenmaterial, auf das wegen Platzmangels verzichtet werden muß, gezeigt werden, daß die Methylierung der Guanidine wie auch verschiedener Bau der einzelnen Substanzen dieser Reihe pharmakologisch verschiedenartige Wirkungen hervorbringen. Ich vergleiche deshalb die Versuchsergebnisse nach ihren Wirkungsmechanismen:

a) Zuckung,
b) Tonus,
c) Kurarelähmung

geordnet.

1. Zuckung.

Nach den bisherigen Literaturangaben konnte es den Anschein erwecken, daß neben Kurarelähmung vor allem nur die Zuckungen für die Methyl-Guanidine typisch sind, da ja nur die niedermethylierten Guanidine pharmakologisch geprüft wurden.

1) Nach Erlöschen der indirekten Erregbarkeit wurde ausgewaschen.

Meine Versuche, sowohl am ganzen Frosch wie auch am isolierten Muskel, bestätigen dies für die niederen Methyl-Guanidine[1]).

Was Höhe und Stärke der Zuckung anbetrifft, findet man beim Monomethyl-Guanidin gegenüber dem Guanidin Abschwächung. Das asymmetrische Dimethyl-Guanidin ist das weitaus wirksamste, während das symmetrische Dimethyl-Guanidin etwa gleiche Zuckungshöhe wie das Monoderivat zeigt. Höher alkylierte Guanidine haben unter keinen Versuchsbedingungen je Zuckungen ergeben. Das Trimethyl-Guanidin unterbindet auch in geringen Konzentrationen bereits das Auftreten der Guanidinzuckungen (Kurarewirkung?).

2. Tonus.

Wie Führer (20) in der vorhergehenden Untersuchung zeigt, tritt bereits beim Guanidin unter besonders gewählter Versuchsanordnung Tonus neben den Zuckungen auf. Das Monomethyl-Guanidin, das selbst nur selten einen Tonusanstieg erkennen läßt, besitzt auch in starken Verdünnungen die Fähigkeit, das Guanidin tonotrop zu beeinflussen. Diese Wirkung wird wohl ebenso zu erklären sein, wie die von Fühner (2c) beobachtete erregbarkeitssteigernde Wirkung des Guanidins gegenüber der erregenden Wirkung des Baryts, d. h., daß im vorliegenden Fall das Monomethyl-Guanidin erregbarkeitssteigernd gegenüber dem Guanidin wirkt. Entsprechende Beobachtungen zeigen Nothmanns Befunde, die größere Empfindlichkeit des vergifteten Tieres gegenüber parasympathiko-mimetischen Pharmaka beweisen. Das symmetrische Dimethyl-Guanidin zeigt bei schwachen Zuckungen starke Tonuswirkung. Allerdings sind am isolierten Muskel verhältnismäßig starke Konzentrationen, von n/200 an beginnend, dazu notwendig. Am ganzen Tier konnte man jedoch wie beim asymmetrischen Dimethyl-Guanidin Steifheit oder Stelzengang nicht beobachten, ein Befund, der von Franck bei Kröten erhoben wurde. Die isolierten Muskelkurven des asymmetrischen Dimethyl-Guanidins erwecken den Eindruck, daß der Tonus von den gewaltigen Zuckungen mechanisch heruntergeschlagen wird. Das Trimethyl-Guanidin fällt in der Tonusreihe heraus. Eine tonolytische Wirkung, die ihm gegenüber dem Hexamethyl-Guanidin zukommt, ist bemerkenswert, zumal derartig geringe Konzentrationen noch keine Kurarewirkung am Nerv-Muskelpräparat hervorrufen (s. Kurve 3).

---

1) Interessant ist vielleicht die Tatsache, daß das Diäthyl-Guanidin, das nach Nothmann (19) überhaupt am Kaltblüter keine Wirksamkeit hat, nach meinen Versuchen gegenüber dem Dimethylprodukt nur eine auffallend geringe Zuckungswirkung zeigt.

Von den Tetramethyl-Guanidinen an beobachtete ich nur Tonusanstieg. Der Tonusanstieg ist beim symmetrischen Produkt bei n/100 stärker als beim asymmetrischen. (Ein ähnlicher Befund wie bei den beiden Dimethyl-Guanidinen.) Es ist auffallend, daß bei den Tetramethyl-Guanidinen erst bei n/100 der Tonus steil einsetzt, während geringere Konzentrationen tonotrop gänzlich unwirksam sind. Anders ist dies beim Pentamethyl-Guanidin, das als optimale Konzentration n/400 besitzt und beim Hexamethyl-Guanidin mit n/25000, die also 4mal bzw. 250mal wirksamer sind als die genannten Guanidine. Hier zeigen auch schon sehr viel schwächere Konzentrationen, natürlich mit Zeit- und Intensitätsunterschied, die innewohnende tonotrope Wirkung. Erst bei diesen beiden hochmethylierten Guanidinen ist am ganzen Frosch eine entsprechende Wirkung ersichtlich. Da mir keine Kröten zur Verfügung standen, konnte ich mit den schwächer wirksamen Produkten einen vielleicht ähnlichen Befund nicht erheben.

Es wäre interessant, durch Nervendegenerationsversuche festzustellen, ob der Angriffsort der Kontrakturwirkung der hochmethylierten Guanidine ein anderer ist, als der der niedermethylierten Produkte oder der des Guanidins selbst (diese Körper zeigen ja auch alle Zuckungen), das nach Fühners Untersuchungen am motorischen Nervenende angreift. Für die höher methylierten Guanidine kommt vielleicht ein weiter peripher gelegener Angriffspunkt in der rezeptiven Substanz des Muskels entsprechend dem Nikotin in Frage.

Bei der großen Ähnlichkeit der spastischen Bilder am Frosch mit denen der Tetanie ist der Befund von Bedeutung, daß enthirnte und rückenmarkslose Tiere gleichermaßen reagieren, wodurch der periphere Charakter des Tonus für die Methyl-Guanidine am Frosch erhellt.

3. Kurarewirkung.

Sämtliche Guanidine zeigen Kurarewirkung, die mit steigender Methylierung stärker wird. Pharmakologisch ist auch in dieser Reihe der bekannte Befund zu erheben, daß das erste Glied, in diesem Falle das Guanidin, mit seiner stärkeren Kurarewirkung aus der Reihe herausfällt (Guanidin n/200 gegenüber Mono- und Dimethyl-Guanidin n/100). Das Trimethyl- und die beiden Tetramethyl-Guanidine zeigen 5mal stärkere Wirkung, das Pentamethyl-Guanidin ist 10mal, das Hexamethyl-Guanidin 1000mal wirksamer (s. Tabelle 10 und die einzelnen Vergiftungsbilder des speziellen Teiles). Die Kurarewirkung ist beim Nerv-Muskelpräparat durch Auswaschen, beim vergifteten Frosch hauptsächlich wohl durch Ausscheidung der Sub-

stanzen reversibel, was am Lebenbleiben des Frosches und der Rückkehr der elektrischen Reizungswerte zur Norm erkennbar ist.

Was Tonus und Kurarewirkung anbetrifft, so ist, wie ich zeigen konnte, ein großer Sprung in der benötigten Konzentration zwischen dem Pentamethyl-Guanidinhydrochlorid und dem Hexamethyl-Guanidoniumjodid gelegen. In bezug auf Kurareeffekt findet man bekanntlich beim Vergleich des Trimethylaminhydrojodids mit dem Tetramethylammoniumjodid ein analoges Beispiel.

In beiden Fällen kann man sich den zugrunde liegenden Vorgang so deuten, daß die Alkylierung des **letzten** im Salz an Stickstoff gebundenen Wasserstoffatoms pharmakologisch die Wirksamkeitssteigerung bedingt.

Für einen großen Teil von Körpern mit Kurarewirkung ist ein Angriffspunkt am Herzhemmungsapparat bekannt. So zeigte Böhm (21) dies vor allem beim Kurarin selbst. Für das Hexaminkobaltsalz beschreibt Bock (22) die Vaguswirkung und in jüngster Zeit hat Külz (23) für die höheren Glieder der quartären Ammoniumbasen denselben Befund erhoben.

Gergens und Baumann, danach Harnack und Witkowski (24), jüngstens Burns und Watson (25) haben die Guanidin-Herzwirkung genauer untersucht. Nachdem eigene qualitative Untersuchungen ergeben hatten, daß sämtliche Methyl-Guanidine am Herzen gleiche Wirkung haben, benutzte ich zur Hervorrufung eines diastolischen Herzstillstandes Trimethylbutylammoniumchlorid, das ich der Freundlichkeit von Priv.-Doz. Dr. Külz verdanke. (Konzentration n/40000 am Winterfrosch.) Zur Aufhebung dieses Herzstillstandes sind Dosen von n/100—n/2000 bei den verschiedenen Methyl-Guanidinen notwendig, wie aus nachfolgender Tabelle ersichtlich ist (s. Tabelle 11).

Tabelle 11.

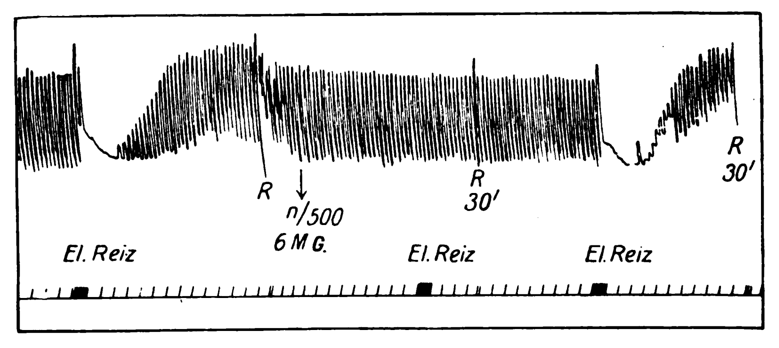
Herzdosen der Guanidine, die den Muskarinstillstand aufheben.

Name des Guanidins	Konzentration
Guanidin	n/100
Monomethyl-Guanidin	n/100
Symmetrisches Dimethyl-Guanidin . .	n/400
Asymmetrisches Dimethyl-Guanidin .	n/400
Symmetrisches Trimethyl-Guanidin . .	n/1000
Symmetrisches Tetramethyl-Guanidin.	n/2000
Asymmetrisches Tetramethyl-Guanidin	n/2000
Pentamethyl-Guanidin	n/2000
Hexamethyl-Guanidin	n/2000

Daß die Guanidine diesen Herzstillstand durch Lähmung der Vagusendigungen aufheben, erhellt aus folgendem Versuch:

Wird bei einem Frosch zur Eingabe der Guanidinlösungen die Bauchvene, außerdem der Vagus zur elektrischen Reizung präpariert, und das Herz zur graphischen Registrierung armiert, so ergibt sich, daß ein vorher zum Herzstillstand führender elektrischer Dauerreiz (Rollenabstand 100 mm) nach Eingabe einer geeigneten Methyl-Guanidinkonzentration jetzt unwirksam ist.

Kurve 4 zeigt einen derartigen Versuch, bei dem eine zum Herzstillstand führende elektrische Vagusreizung durch vorhergehende Vergiftung mit Hexamethyl-Guanidin erfolglos wird. Diese atropinartige Wirkung der Methyl-Guanidine kommt, wie dies Tabelle 11 zeigt,



Kurve 4. Herzwirkung des Hexamethyl-Guanidins. Zeit = 5 Sekunden.

nur bei relativ geringen Konzentrationen zur Beobachtung. Nach dem Auswaschen führt Vagusreizung wieder wie vor der Vergiftung zum Herzstillstand.

Versuche mit Vergiftungen am ungeschädigten isolierten Herzen ergeben bei den Guanidinen durchgehend eine Verkleinerung der Hubhöhe und schließlich diastolischen Herzstillstand, der durch Atropin nicht aufhebbar ist, sich jedoch auswaschen läßt. Die dazu benötigten Konzentrationen sind relativ hoch. Quantitative Untersuchungen wurden von mir darüber weiter nicht angestellt; ich verweise auf die Literatur in Heffters Handbuch der Pharmakologie Bd. 1, S. 694.

Aus den Ergebnissen, daß die niedermethylierten Guanidine an allen besprochenen Ansatzpunkten mit unterschiedlicher Wirkung angreifen und dem Umstand, daß die höhermethylierten Guanidine neben verstärkter Kurarewirkung nur Tonusanstieg zeigen, wie vor allem daraus, daß Stärke der Zuckungen wie Auslösung des Tonus

durch die verschiedenen Methyl-Guanidine und auch die Kurarewirkung bei gänzlich verschiedenen Konzentrationen ihr Optimum zeigen, kann man den Schluß ziehen, daß Tonus- wie Zuckungs- und Kurarewirkung an verschiedene Stellen des lebenden Substrates gebunden sind. In gleicher Richtung spricht vielleicht auch der Umstand, daß nach den Untersuchungen von Fühner (20) für die Unterdrückung von Zuckungen geringere Kalkdosen ausreichen, als zur Unterdrückung des Tonus. Für die Methyl-Guanidine ergibt sich der gleiche Befund.

Zusammenfassung.

1. Durch zum Teil neue Darstellungsweisen wurden Methylprodukte des Guanidins bis zum peralkylierten Guanidin dargestellt und pharmakologisch geprüft.

2. Mono- und Dimethyl-Guanidin zeigen die für das Guanidin typischen peripheren fibrillären Zuckungen. Dem Monomethyl-Guanidin kommt eine erregbarkeitssteigernde Wirkung auf das Tonussubstrat zu.

3. Besonders beim symmetrischen Dimethyl-Guanidin ist außerdem eine positiv tonotrope Wirkung festzustellen.

4. Das Trimethyl-Guanidin zeigt nur Kurarelähmung, nie Tonus oder Zuckung, gegenüber hochmethylierten Guanidinen hat es auch in geringen Konzentrationen tonolytische Eigenschaft. Symmetrisches und asymmetrisches Tetramethyl-Guanidin, Pentamethyl-Guanidin und Hexamethyl-Guanidoniumjodid zeigen neben verstärkter Kurarelähmung zunehmende Tonuswirkung, die besonders bei dem letzten Produkt deutlich hervortritt und in der Alkylierung des letzten an Stickstoff gebundenen H-Atoms in dem Salz, ähnlich wie beim Tetramethylammoniumjodid, seine Erklärung findet.

5. In Bezug auf die Tonuswirkung zeigen sich bei den Isomerieformen des Di- und Tetramethyl-Guanidins geringe quantitative Unterschiede zugunsten der symmetrischen Körper.

6. Herzversuche ergeben für alle Methyl-Guanidine den Befund einer Vaguslähmung in kleineren Konzentrationen, bei größeren tritt diastolischer Stillstand auf.

7. Aus Konzentrationsunterschieden und ihren Umschlagspunkten bei den verschiedenen Ansatzpunkten wird auf deren verschiedene Lokalisation im lebenden Substrat geschlossen.

8. Da Mono- und Dimethyl-Guanidin auch biologische Bedeutung besitzen, ergeben die Resultate einen neuen Beitrag zur Tetaniefrage.

Es ist mir eine besonders angenehme Aufgabe der Rockefeller-Foundation für die Mittel einer Förderungsbeihilfe zu danken, die mir die Ausführung der Arbeit möglich machte.

Literatur.

1. Gergens und Baumann, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1876, Bd. 12, S. 213. — 2a. Führer, Dieses Archiv 1907, Bd. 58, S. 1. — 2b. Derselbe, Ebenda 1911, Bd. 65, S. 401. — 2c. Derselbe, Ebenda 1920, Bd. 88, S. 179. — 3. Wilson, Stearns und Janney, Journ. of biol. chem. 1915, Bd. 21. — 4. Freudenberg und Gyoergi, Jahrb. f. Kinderheilk. 1921, Bd. 96, S. 250. — 5. Bayer, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 27, S. 119. — 6. Freudenberg und Vollmer, Dieses Archiv 1922, Bd. 95, S. 200. — 7. Fuchs, Ebenda 1923, Bd. 97, S. 79. — 8. Herxheimer, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Bd. 50, S. 1464. — 9. Noël Paton, Quart. journ. of exper. physiol. 1924, Bd. 10 (zitiert nach 10). — 10. Stern, Frank und Nothmann, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1921, Bd. 24, S. 341. — 11. Sharpe, Biochem. journ. 1920, S. 14. — 12. Nothmann, Dieses Archiv 1923, Bd. 99, S. 316. — 13. Schenck, Arch. d. Pharm. 1911, Bd. 249, S. 463 und 1912, Bd. 250, S. 306. — 14. Lecher und Graf, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. 1923, Bd. 56, S. 1326. — 14b. Dieselben, Liebigs Ann. d. Chem. 1924, Bd. 438, S. 154. — 15. Schenck und v. Graevenitz, Zeitschr. f. physiolog. Chem. 1924, Bd. 141, S. 132. — 16. Erlenmeyer, Ber. d. Dtsch. Chem. Ges. 1870, Bd. 3, S. 896. — 17. Schenck, Arch. d. Pharm. 1909, Bd. 247, S. 466. — 18. Dixon, Journ. of the chem. soc. (London) 1895, Bd. 67, S. 557. — 19. Nothmann, Zeitsch. f. d. ges. exp. Med. 1923, Bd. 33, S. 316. — 20. Führer, Dieses Archiv 1925, Bd. 105, S. 265. — 21. Böhm, Ebenda 1895, Bd. 35, S. 16. — 22. Bock, Ebenda 1904, Bd. 52, S. 1. — 23. Külz, Ebenda 1923, Bd. 98, S. 339. — 24. Harnack und Witkowski, Ebenda 1876, Bd. 5, S. 429. — 25. Burns und Watson, Journ. of physiol. 1919, Bd. 53, S. 386.

XXVIII.

Aus den Pharmakologischen Instituten der Universitäten in Leipzig, Freiburg und Köln.

Über den Antagonismus einiger Lokalanästhetika gegenüber dem Coffeineffekt am Muskel[1]).

Von

J. Schüller.

(Mit 2 Abbildungen und 2 Kurven.)

(Eingegangen am 4. I. 1925.)

Der früher beschriebene Antagonismus[2]) der Lokalanästhetika gegenüber dem Veratrineffekt am Muskel regte zu entsprechenden Versuchen mit anderen Muskelgiften an, unter denen das Coffein, von allem auch wegen seiner starken Destruktionswirkung am Muskel, besonders interessant schien. Dahin zielende Versuche nun, eine voll entwickelte Coffeinstarre des Muskels durch nachträgliche Behandlung mit Novokain rückgängig zu machen — wie es ja mutatis mutandis beim Veratrineffekt ohne weiteres gelingt — fallen völlig negativ aus, auch bei Anwendung stärkster Novokainkonzentrationen; die Muskeln bleiben hart, von weißlicher Farbe und die Gelenke starr fixiert, ein Befund, der kaum verwundern kann, wenn man die völlige mikroskopische Destruktion der einzelnen Muskelemente unter dem Einfluß des Coffeins berücksichtigt[3]), die als morphologische Veränderungen ihrer Natur nach irreparabel sein müssen. Bringt man dagegen die Lokalanästhetika gleichzeitig mit Coffein (noch besser

1) Die wesentlichsten Ergebnisse wurden vorgetragen auf der zweiten Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft Freiburg 1921. Die Veröffentlichung hat sich aus äußeren Gründen bis jetzt verzögert; siehe auch Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1921, Bd. 91, S. 129 und 1925, Bd. 105, S. 224.

2) Schüller und Athmer, Ebenda 1921, Bd. 91, S. 125.

3) Secher, Ebenda 1914, Bd. 77, S. 83.

nach Vorbehandeln mit Anästhetika allein) zur Einwirkung auf den Muskel, so zeigen sie ausgesprochenen Antagonismus: Die Muskulatur bleibt vollkommen schlaff, tonuslos, ohne Regidität, behält ihre normale Farbe und zeigt mikroskopisch keine Veränderungen. Wird dann das Lokalanästhetikum durch Auswaschen mit giftfreier Lösung entfernt, so zeigt jetzt der Muskel auf erneute Coffeineinwirkung komplette Starre; es liegt also ein reversibler Antagonismus vor. Dabei erweist sich die Intensität der Schutzwirkung beherrscht von zwei Faktoren, von der Konzentration und von der Natur des gewählten Anästhetikums.

Was zunächst die Dauer der Schutzwirkung durch Anästhetika gegen Coffein angeht, so ist sie keine absolute, sondern bei gleichbleibender Coffeinkonzentration fällt und steigt sie mit der Konzentration des angewandten Anästhetikums.

Einwirkungszeit in Minuten	Novokain 1 : 100 Coffein 1 : 500	Kontrolle Coffein 1 : 500	Novokain 1 : 500 Coffein 1 : 500	Kontrolle Coffein 1 : 500	Novokain 1 : 1000 Coffein 1 : 500	Kontrolle Coffein 1 : 500	Novokain 1 : 2000 Coffein 1 : 500	Kontrolle Coffein 1 : 500
10	0	Starre	0	Starre	0	Starre	Beginnende Rigidität	Starre
15	0	Starre	0	Starre	beginnende Rigidität	Starre	starke Rigidität	Starre
25	0	Starre	0	Starre	starke Rigidität	Starre	Starre	Starre
30	0	Starre	0	Starre	stärkste Rigidität	Starre	Starre	Starre
50	0	Starre	0	Starre	Starre	Starre	Starre	Starre
70	0	Starre	0	Starre	Starre	Starre	Starre	Starre
90	0	Starre	0	Starre	Starre	Starre	Starre	Starre
240	Fußgelenk 90° ganz leichte Rigidität	Starre	Fußgelenk 90° ganz leichte Rigidität	Starre	Starre	Starre	Starre	Starre
24 Stunden	Starre	Starre	Starre	Starre	Starre	Starre	Starre	Starre

Dabei war die Versuchsanordnung folgende: Von jeweils einem Paare enthäuteter Temporarienschenkel wurde der eine in Coffein-Ringerlösung + Anästhetikumzusatz, der andere (Kontrolle) in gleich konzentrierte Coffein-Ringerlösung getaucht und nach gewissen Zeitabschnitten auf den Grad der entwickelten Starre geprüft. Die Coffeinkonzentration 1 : 500 war relativ hoch gewählt, um auch bei schwach reagierendem Muskel noch prompte Starre zu erzeugen.

Während also Novokain · HCl 1 : 500 den Muskel mindestens 4 Stunden vor der Wirkung des Coffeins 1 : 500 vollkommen schützt, bewirkt Novokain 1 : 2000 nur eine mäßige Verzögerung der Starre, die nach 20 Minuten schon genau so stark ist wie im Kontrollpräparat.

Und auf der anderen Seite, je höher die gewählte Coffeinkonzentration, desto höher muß auch die Konzentration des Anästhetikums gewählt werden, um für eine gewisse Zeit die Starre zu verhindern. Dabei tritt aber eine Besonderheit auf: Wenn Coffein 1 : 500 durch Novokain 1 : 500 äquilibriert wird, und nun die Coffeinkonzentration auf das 5fache, auf 1 : 100, gesteigert wird, so genügt zu deren Kompensierung nicht mehr eine 5fache Steigerung der Novokainkonzentration auf 1 : 100; vielmehr erstarrt bei diesem Zahlenverhältnis Kontrolle und Novokain-Muskel gleichzeitig nach wenigen Minuten. Dagegen zeigt — um ein Extrem zu wählen — Novokain 5 : 100 wieder volle Schutzwirkung selbst gegen diese fast gesättigte Coffeinlösung: Nach 1 Stunde ist der Muskel noch völlig tonuslos (dabei mit starkem Induktionsschlag noch reizbar!), nach 3 Stunden nur etwas rigider wie normal und erst nach 24 Stunden erstarrt. Demnach ist das Auftreten der vollen Schutzwirkung geknüpft nicht allein an die Einhaltung eines bestimmten Verhältnisses Novokain/Coffein sondern auch abhängig von der gewählten absoluten Konzentration[1,2]. Und weiter zeigen die Versuche, daß der Antagonismus Coffein/Novokain ein gegenseitiger ist, indem mäßige Novokaindosen durch hohe Coffeinkonzentrationen durchbrochen werden und umgekehrt hohe Novokaindosen auch sehr starke Coffeinkonzentrationen paralysieren[1,2].

Was die Natur der Anästhetika angeht, so macht sie sich bei vergleichender Prüfung geltend in der verschiedenen Stärke der Schutzwirkung am Muskel. Geprüft wurde zunächst Novokain, Kokain und Anästhesin. Während z. B. Novokain · HCl 1 : 2000 Ringer die Starre durch Coffein 1 : 1000 für mindestens 2 Stunden verhindert, ist für annähernd gleichen Schutzeffekt von Kokain · HCl eine Konzentration 1 : 100 Ringer erforderlich; bei Kokain 1 : 500 tritt schon Starre nach 25 Minuten und bei 1 : 1000 nach 15 Minuten ein. Kokain ist also als Antagonist gegen Coffein wesentlich schwächer wirksam als Novokain, ganz im Gegensatz zu seiner stärker lokal-

1) Diese Tatsache findet ihre Erklärung in den inzwischen veröffentlichten Befunden eines Gleichgewichtes Coffein + Novokain $\rightleftarrows$ [Coffein-Novokain].

2) Ähnliche Beobachtungen: Pilokarpin, Muskarin gegen Atropin und Antagonismus Nikotin/Kurare u. a. (s. Heffters Handbuch d. exp. Pharmakol.).

anästhetischen Kraft. Hingegen erweist sich Anästhesin (Base!) wieder sehr stark wirksam. So verhindert eine Ringerlösung, durch ausgiebiges Schütteln mit Anästhesin gesättigt und dann auf $^1/_5$ verdünnt, die Starre (Coffein 1 : 1000) für mindestens 2 Stunden. Dagegen zeigt Atropinum sulfuricum auch in sehr hohen Konzentrationen keinen nennenswerten Schutzeffekt gegen Coffein[1]).

Mikroskopische Destruktion. Die Starre des Muskels durch Coffein geht bekanntlich einher mit starken Destruktionserscheinungen,

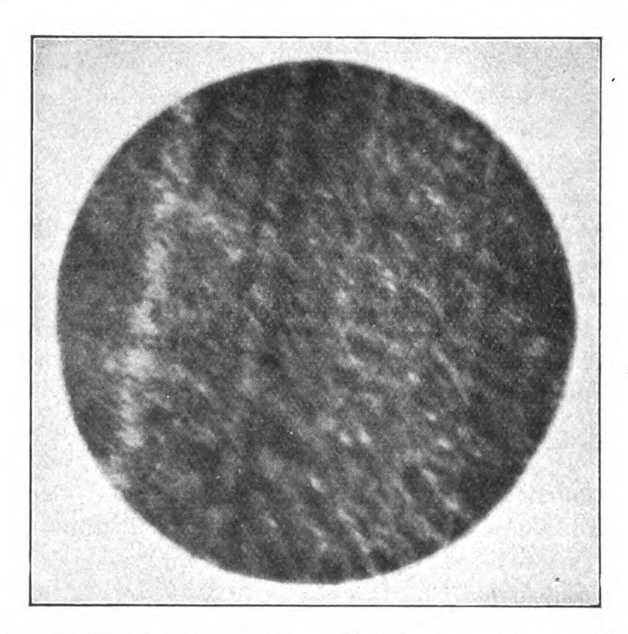


Abb. 1. Brusthautmuskel. Temporaria. Völlige Destruktion der Muskelfaser durch Coffein 1 : 800.

und es war zu erwarten, daß sie ebenfalls durch Lokalanästhetika verhindert bzw. geschwächt würden. In einfachster Weise lassen sich diese Destruktionserscheinungen am Zupfpräparat demonstrieren, wobei jedoch Läsionen der Muskelfasern durch Zerren nicht zu vermeiden sind. Viel besser eignet sich, wie wir fanden, für den vor-

1) Alkohol in Konzentrationen 1—10%, Äther 1—6%, hemmen die Coffeinstarre in keiner Weise zum Unterschied von Versuchsergebnissen von Frey beim Veratrineffekt (Physikal.-med. Gesellsch. Würzburg 1912, S. 54). Urethan und Trionallösungen beschleunigen sogar die Coffeinstarre; auch ergaben Variationen im Kalium- und Calciumgehalt keine deutliche Änderung im Coffeineffekt am Muskel, ebenfalls im Gegensatz zum Veratrineffekt.

liegenden Zweck der Brusthautmuskel des Frosches (Musculus cutaneus pretoris[1])), der — außen auf dem Musculus pectoralis aufliegend — etwa 0,5 cm breit, 1 cm lang, ganz parallelfaserig ist und sich als Ganzes mit seinen beiden natürlichen Ansatzpunkten abpräparieren läßt. Er stellt so ein ganz dünnes, durchsichtiges Häutchen dar, das durch Aufspannen über die Lücke einer durchbohrten Korkscheibe direkt mikroskopiert werden kann. Bringt man nun auf ein derartig vorbereitetes Präparat ein paar Tropfen Coffeinlösung 1 : 800, oder taucht

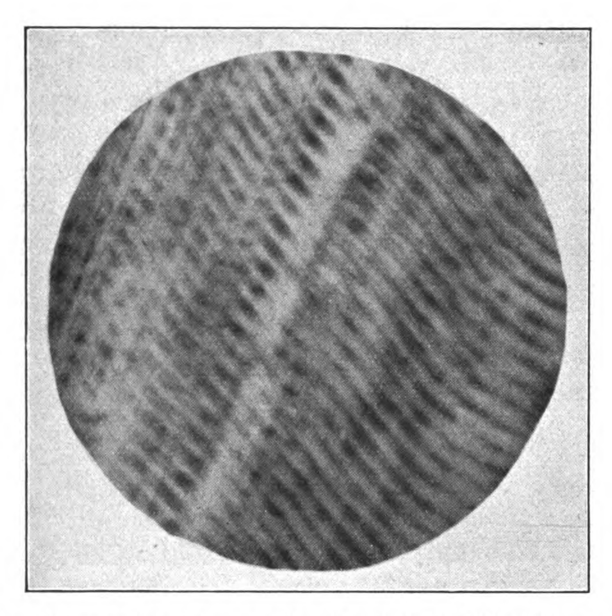


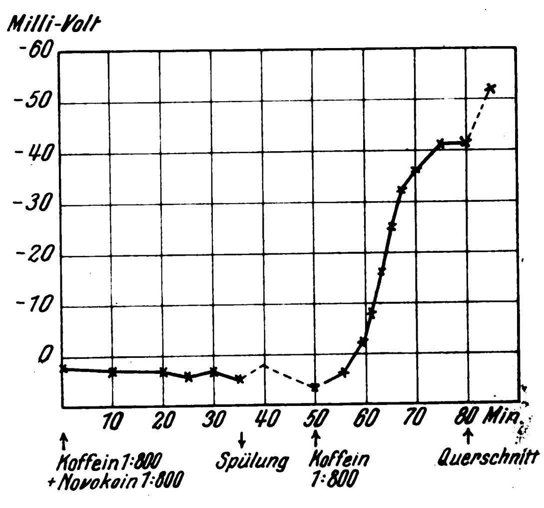
Abb. 2. Brusthautmuskel. Temporaria. Novokain 1 : 800 schützt vor Wirkung des Coffeins 1 : 800.

man das ganze Präparat kurz in Coffeinlösung, so läßt sich die fortschreitende Destruktion an zuvor völlig intakten Muskelfasern mikroskopisch sehr schön verfolgen; es entsteht nach kurzer Zeit ein Bild völliger Destruktion, wie es Abb. 1 wiedergibt. Wird dagegen das aufgespannte Präparat zuerst einige Zeit in Novokainlösung gebadet und dann in Novokain + Coffein getaucht, so gelingt es — natürlich mehr oder weniger je nach den angewandten gegenseitigen Konzentrationsverhältnissen — die Destruktion vollkommen zu unterdrücken wie z. B. in Abb. 2.

---

1) Ecker-Wiedersheim, Anatomie des Frosches. 3. Aufl., I. Abt., S. 117.

Demarkationsstrom. Nach alledem kann es nicht wundernehmen, daß auch der Demarkationsstrom, der beim Eintauchen eines Muskels in Coffein entsteht[1]), durch Novokainlösung verhindert werden kann, wofür folgende graphische Darstellung ein Beispiel sei:



Kurve 1.

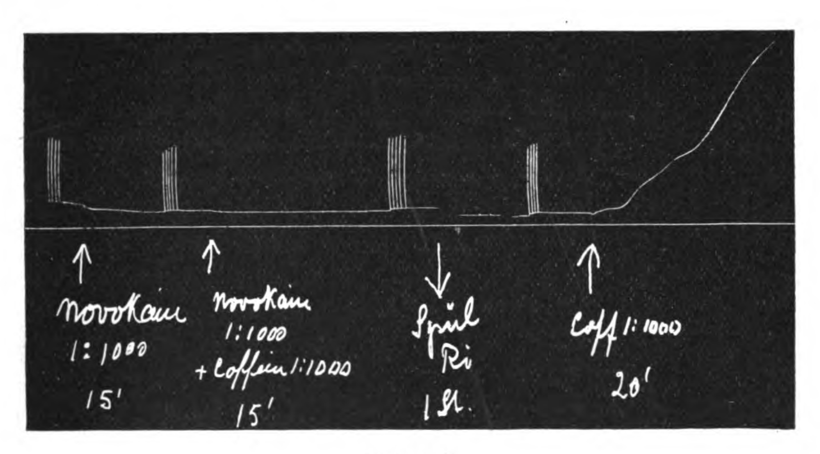
Zum Versuche diente ein in üblicher Weise präparierter Sartorius mit der üblichen unpolarisierbaren Ableitung zum Kapillarelektrometer. Nach einem 10 Minuten langen Bad in einer Novokainlösung 1:800 kommt das untere Muskelende in eine Lösung von Novokain 1:800 + Coffein 1:800 für etwa 35 Minuten lang, ohne daß sich während dieser Zeit eine nennenswerte Potentialdifferenz entwickelt. Nach ausgiebiger Spülung des Muskels mit reiner Ringerlösung wird jetzt reine Coffeinlösung 1:800 allein zur Einwirkung gebracht, worauf sich alsbald ein starker Demonstrationsstrom entwickelt. Wie bei den Starreversuchen ist also auch hier die Schutzwirkung des Novokains durch Spülen reversibel. Sie ist aber auch in gewissem Sinne spezifisch, denn andere Gifte, die toxischen Demarkationsstrem erzeugen, wie filixsaures Mg oder Na 0,0025 normal, Phenol, Chinin (?) und Säuren bleiben in ihrer Wirkung unbeeinflußt durch Novokain.

Stoffwechsel. Alle die bisher beschriebenen Coffeineffekte am Muskel — die Starre, mikroskopische Destruktion und Demarkationsstrom — gehen bekanntlich einher mit starker Stoffwechseländerung

1) Henze, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1902, Bd. 92, S. 451.

im Muskel besonders mit erheblicher Mehrproduktion von Milchsäure[1]). Es war demnach zu erwarten, daß sich auch diese Stoffwechseländerungen durch Novokain u. a. würde hemmen lassen, was sich inzwischen durch Versuche von Rießer bestätigt hat[2]).

Kontraktilität. Das Ausbleiben der Coffeinstarre unter dem Einfluß der Lokalanästhetika legt den Gedanken nahe, daß der Muskel durch die Anästhetika total gelähmt und deshalb zu jeder Kontraktion und Milchsäurebildung und Starre unfähig geworden sei. Es zeigt sich jedoch, daß dem Coffein gegenüber schon so geringe Novokainkonzentrationen antagonistisch wirksam sind, die die Zuckungsfähigkeit des Muskels nicht nennenswert verändern, wie aus nachstehender Kurve hervorgeht.



Kurve 2.

Nach einigen Normalzuckungen (5 cm R.-A. 1. Acc.) wird der Muskel (Gastroknemius, Tempor.) für 15 Minuten in ein Novokain-Ringerbad 1 : 1000 getaucht, wobei geringer Tonusverlust eintritt. Nach Ablassen der Lösung wird bei demselben Rollenabstand wieder gereizt ohne Abnahme der Kontraktionshöhe. Dann kommt der Muskel in eine Ringerlösung mit Novokain — Coffein je 1 : 1000 für 15 Minuten, wobei der Tonus im vorliegenden Falle unbeeinflußt bleibt — die Kurve bleibt parallel zur Abszisse —, in anderen Fällen sich die Coffeinwirkung durch eine ganz langsam ansteigende Tonuslinie bemerkbar macht. Nach 15 Minuten wird die Lösung wieder

---

1) Ransom, Journal of physiology 1911, Bd. 42, S. 144.
2) Hoppe-Seyler Bd. 130, S. 193.

abgelassen, bei gleichem Rollenabstand wie vorher gereizt, wobei die Zuckungshöhe deutlich ansteigt, d. h. es ist ein geringer Coffeineffekt nachweisbar. Nach Entfernung des Novokain-Coffeins durch 1stündiges Spülen mit Ringer, erzeugt jetzt Coffein 1:1000 allein angewandt stärkste Verkürzung unter Erstarren des Muskels.

Zusammenfassung.

Novokain vermag eine komplette Coffeinstarre nicht aufzuheben, verhindert dagegen in geeigneter Konzentration prophylaktisch bzw. gleichzeitig angewandt, alle Wirkungen des Coffeins am quergestreiften Muskel, so die Starre, die mikroskopische Destruktion, den Demarkationsstrom und die Störungen des Milchsäurestoffwechsels. Der Antagonismus ist durch Spülen reversibel zu machen. Er beruht nicht auf einer Lähmung des Muskels durch Novokain, da in geeigneten Konzentrationen volle Schutzwirkung ohne Abnahme der Kontraktilität des Muskels erzeugt werden kann. Von anderen Anästhetika erwies sich das Kokain als schwach, dagegen das Anästhesin als stark wirksam; Atropin war praktisch unwirksam.

XXIX.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München.

Der isoelektrische Punkt der Muskelmembran und seine funktionelle Bedeutung.

Von

F. Haffner.

(Mit 5 Kurven.)

Eingegangen am 23. XII. 1924.)

Der isoelektrische Punkt eines Kolloides hat sich als die für seine Zustandsänderungen wichtigste Konstante erwiesen. Eine der ersten Aufgaben einer kolloidchemischen Analyse der Zelle war daher, zu untersuchen, welche Veränderungen die Zelle, strukturell und funktionell, bei Herstellung isoelektrischer Reaktion erfährt. Dabei waren nicht nur die Neutralitätspunkte der einzelnen kolloiden Zellbestandteile zu untersuchen, sondern zu allererst der Neutralitätspunkt der Zelle als Ganzes, also der Entladungspunkt der Phasengrenze Zelle/wässeriges Milieu. Über die Beziehungen von Lyse und Agglutination roter Blutkörperchen zum Ladungszustand des Hämoglobins, der Stromasubstanz und der Blutzellen als Ganzes ist bereits berichtet worden. Zur Ausdehnung der Untersuchungen auf fixe Gewebszellen war die Kenntnis des isoelektrischen Punktes der intakten Membran Voraussetzung.

I. Isoelektrischer Punkt der Zellphasengrenze.

1. Umkehrung des Konzentrationseffektes.

Die bei isolierten Zellen übliche kataphoretische Bestimmung ist hier im allgemeinen nicht anwendbar. Dagegen ließ eine Beobachtung Beutners ein indirektes Verfahren möglich erscheinen. Beutner hat bei seinen bioelektrischen Modellstudien an Ölketten gefunden, daß der Konzentrationseffekt in gleicher Weise wie am biologischen Objekt — positiver Pol auf der Seite der niederen Salzkonzentration —

auch am Ölmodell eintrat, wenn das das Gewebe vertretende Öl Säurecharakter besaß; an basischen Ölen zeigte der Konzentrationseffekt umgekehrte Richtung. Beutner schloß daraus, daß für die Zellmembran ein Gehalt an wasserunmischbarer Säure, wahrscheinlich Fettsäure wesentlich sei. Andererseits weist die Erfahrung, daß die Wanderungsrichtung isolierter Zellen im elektrischen Stromgefälle ganz wie die von Eiweißkörpern, schon durch relativ geringe Steigerung der H-Konzentration ihres Milieus umgekehrt wird, auf eine amphotere Natur der Zellmembran hin. Es entstand so die Frage, ob sich auch der Konzentrationseffekt durch Erhöhung der Wasserstoffzahl umkehren lasse.

Die Untersuchung geschah am Froschmuskel. Um an beiden Ableitungsstellen gut definierte Salz- und H-Konzentrationen zu haben, wurde ein abgehäutetes Froschpräparat mit seinen beiden Unterschenkeln in zwei Bechergläser mit 50 ccm Inhalt gehängt und aus beiden Lösungen mittels $^1/_{10}$ n Kochsalz-Kalomelelektroden abgeleitet. Die Messung der EMK geschah nach dem Kompensationsverfahren mit Kapillar-Elektrometer als Nullinstrument. Bleiben die Unterschenkel bei der Messung bis zur Einwirkungsgrenze der Lösungen eingetaucht, so erhält man infolge von Stromschleifen nur geringe und unregelmäßige Potentialdifferenzen. Zu brauchbaren Ergebnissen gelangt man dagegen, wenn nach Einwirkung der Lösung auf den ganzen Unterschenkel die Extremität zur EMK-Bestimmung wieder zum Teil aus der Lösung herausgehoben wird, wobei natürlich auf möglichste Symmetrie der beiden Ableitungen zu sehen ist. Als am besten reproduzierbar hat sich die Messung an der Fußgelenksgrenze ergeben. Bei vorsichtiger Enthäutung zeigen die beiden Unterschenkel in gleichen Medien keine oder nur eine unbedeutende 1—2 Millivolt betragende Potentialdifferenz gegeneinander. Zur Erzielung des am normalen Froschmuskel an sich nicht sehr bedeutenden Konzentrationseffektes wurde, nach Prüfung der Stromlosigkeit in $^1/_{10}$ n Kochsalzlösung ein Unterschenkel in $^1/_{10}$ n Kochsalz-Azetat, der andere, um die Differenz in der Elektrolytkonzentration möglichst groß zu machen, in Wasser- bzw. Rohrzucker-Azetatlösung gehängt. Die Rohrzuckerlösung war $^1/_5$ molar. Die Azetatpufferkonzentration war in sämtlichen Mischungen $^1/_{100}$ n bezügl. Natriumazetats.

Gewöhnlich wurde eine Versuchsserie mit sämtlichen p_H-Stufen an ein und demselben Präparat durchgeführt. Wie Vorversuche zeigten, hat sich nach etwa 10 Minuten Einwirkung eine längere Zeit so gut wie konstant bleibendes und daher für die jeweilige p_H als charakteristisch angesehenes Potential eingestellt. Daß die in der

beschriebenen Weise gemessenen Ströme durch das Membranpotential des Muskelgewebes bedingt sind, ließ sich durch Präparate zeigen, bei denen beiderseits nur der Gastrocnemius in die Lösungen tauchte, nachdem die übrigen Teile vom Femur abwärts abgetragen waren, und die in allen wesentlichen Punkten sich wie die ganzen Extremitäten verhielten. Die Benützung der ganzen Extremität bietet jedoch eine bessere Gewähr für eine gleichmäßige Ableitung von beiden Seiten.

Tabelle 1.

Links NaCl bei p_H	Rechts H_2O bei p_H	EMK links — rechts (Millivolt)
6,7		— 10 +
6,0		— 6 +
5,3		± 0 ±
4,7		+ 6 —
4,1		+ 18 —
3,5		+ 30 —

Tabelle 2.

Links NaCl bei p_H	Rechts Sacharose bei p_H	EMK links — rechts (Millivolt)
6,7		— 6 +
6,0		— 4 +
5,3		— 2 +
4,7		+ 5 —
4,1		+ 12 —
3,5		+ 26 —

Wie die zwei Versuchsbeispiele (Tabelle 1: mit Kochsalzazetatgemisch gegen Wasserazetat und Tabelle 2 mit Kochsalzazetat gegen Sacharoseazetat) zeigen, tritt in der Tat zwischen 5,3 und 4,7 p_H eine Umkehrung des Konzentrationsstromes ein. Benützt man, statt wie hier, dieselbe Extremität nacheinander auf verschiedene p_H zu bringen, für jede p_H-Stufe einen frischen Schenkel, so erhält man dasselbe Ergebnis: Es bestand z. B. in einem solchen Versuch bei einer Salzzuckerkette unter 5,3 p_H noch nach einstündiger Einwirkung eine Potentialdifferenz von 3 Millivolt mit dem negativen Pol in der Salzlösung, während dagegen das nächste Präparat, das von Anfang an unter 4,7 p_H gesetzt wurde, nach 10 Minuten bereits die umgekehrte Stromrichtung zeigte. Zunächst entwickelte sich auch hier ein Strom in normaler Richtung (positiver Pol in der niederen Konzentration), der dann, zeitlich deutlich verfolgbar, abnahm und schließlich umschlug. Die Umkehrung hängt auch nicht von irgendeiner Besonderheit des Azetatpuffers ab; denn bringt man beide Schenkel zunächst für einige Minuten in $^1/_{200}$ n Salzsäure und dann nach Abspülen den einen in Kochsalz-, den anderen in Sacharoselösung, beide ohne Azetatpuffer, so erhält man ebenfalls einen inversen Konzentrationsstrom. Dieser Versuch zeigt gleichzeitig, worauf auch der im vorausgegangene Versuch zutage getretene Zeitfaktor

hinweist, daß die Umkehrung nicht mit dem einfachen Kontakt von saurer Außenlösung und Muskel, sondern mit einer zeitbrauchenden Umstimmung der Muskelsubstanz selbst zusammenhängt.

Der Konzentrationseffekt am Froschmuskel zeigt also zwischen 5,3 und 4,7 p_H einen Wendepunkt, in welchem zwischen verschieden konzentrierten Salzlösungen Stromlosigkeit besteht, während bei höherer p_H ein Potentialgefälle in der normalen Richtung — positiver Pol in der niederen Konzentration — bei niederer p_H in der entgegengesetzten Richtung auftritt. Dieser Wendepunkt würde in Konsequenz der Beutnerschen Anschauungen und Modellversuche als der isoelektrische Punkt der Zellmembran anzusehen sein. Es kam nun darauf an, die Realität dieses Punktes noch durch weitere Versuche und möglichst unabhängig von den speziellen Hypothesen Beutners über das Wesen der Zellmembranpotentiale zu prüfen.

2. Umkehrung des Kalistromes.

In der allgemeinen Anordnung wie bisher wurde der p_H-Einfluß auf die Kette KCl/Muskel/NaCl bzw. Sacharose untersucht, indem wieder beide Seiten gleichmäßig durch Azetatpuffer unter stufenweise zunehmende Azidität gesetzt wurden (Tabelle 3 und 4).

Tabelle 3.

Links KCl bei p_H	Rechts Sacharose bei p_H	EMK links — rechts (Millivolt)
6,7	6,7	— 56 +
6,0	6,0	— 41 +
5,3	5,3	— 31 +
4,7	4,7	— 13 +
4,1	4,1	± 0 ±
3,5	3,5	+ 41 —

Tabelle 4.

Links KCl bei p_H	Rechts NaCl bei p_H	EMK links — rechts (Millivolt)
6,7	6,7	— 50 +
6,0	6,0	— 46 +
5,3	5,3	— 43 +
4,7	4,7	— 34 +
4,1	4,1	+ 3 —
3,5	3,5	+ 21 —

In beiden Ketten erfolgt bei Aziditätserhöhung Umkehrung, allerdings in beiden Fällen bei verschiedener, und zwar niederer p_H als bei der Kette Sacharose/Muskel/NaCl. Damit war also noch keine Klarheit gewonnen.

3. Umkehrung des Querschnittstromes.

Von entscheidender Wichtigkeit mußten Versuche am Querschnittspräparat sein, da hier an der Kette NaCl/Querschnitt(I)-Muskel/Sacharose(II)-azetat, infolge Vernichtung des Potentials bei I durch die Membran-

zerstörung, direkt das Einzelpotential der intakten Phasengrenze bei II erhalten wird. Falls ein wohldefinierter isoelektrischer Punkt der Phasengrenze existierte, mußten zwei Forderungen erfüllt sein, a) bei isoelektrischer Reaktion Stromlosigkeit der Querschnittskette, also Nullpotential bei II bestehen und b) bei weiterer Aziditätszunahme ein Potential in umgekehrter Richtung auftreten.

Der Gastrocnemius der einen Seite des Froschpräparates wurde vom Unterschenkel abgelöst, der Rest des Unterschenkels am Knie abgetragen, der Gastrocnemius in der Mitte quer durchschnitten und dieser Querschnitt gerade so weit der Ableitungslösung (NaCl) genähert, daß sich durch Kapillarität ein auf den Querschnitt beschränkter Kontakt ausbilden konnte. Die Versuche (Tabelle 5) ergaben, daß zwischen 5,3 und 4,7 p_H, also im selben Bereich, in welchem die Umkehrung des Konzentrationsstromes erfolgte, das Nullpotential der Membran erreicht wird und daß bei weiterer Ansäuerung der Außenlösung ein Potential in der entgegengesetzten Richtung in dem erheblichen Betrag von 56 Millivolt nachzuweisen ist. Eine engere Eingrenzung des Nullpotentials war nicht in allen Versuchen möglich, da die in der Nähe des Wendepunktes in Betracht kommenden Potentialdifferenzen von ein paar Millivolt in die Fehlerbreite der Messung fielen. In einigen geeigneten Fällen mit besonders guter Reproduzierbarkeit des Potentiales ließ sich aber doch mit Sicherheit feststellen, daß 5,0 p_H noch die normale Stromrichtung zeigt.

Tabelle 5.

Links Querschnitt. NaCl bei p_H	Rechts normal. Sacharose bei p_H	EMK links — rechts (Millivolt)
6,7	6,7	— 40 +
6,7	6,0	— 24 +
6,7	5,3	— 6 +
6,7	4,7	+ 8 —
6,7	4,1	+ 14 —
6,7	3,5	+ 56 —

Tabelle 6.

Links Querschnitt. NaCl bei p_H	Rechts normal. NaCl bei p_H	EMK links — rechts (Millivolt)
6,7	6,7	— 34 +
6,7	6,0	— 32 +
6,7	5,3	— 32 +
6,7	4,7	— 27 +
6,7	4,1	— 1 +
6,7	3,5	+ 26 —

Läßt man auf die unverletzte Seite statt einer Sacharose-, eine Kochsalzazetatmischung einwirken, so erhält man ebenfalls Stromlosigkeit und Umkehrung (Tabelle 6). Die Entladung erfolgt aber erst bei 4,1 p_H. Kochsalz verschiebt also den Neutralitätspunkt nach der sauren Seite. Aus diesem Befund ergibt sich eine neue Er-

klärungsmöglichkeit für die Umkehrung des Konzentrationseffektes; die Umkehrung ist die notwendige Folgeerscheinung dieser Verlagerung des Nullpotentiales nach der sauren Seite. Der Wendepunkt des Konzentrationseffektes kann somit auch nicht ganz genau im isoelektrischen Punkte, sondern nur in seiner allernächsten Nähe liegen. Entsprechendes gilt für die Wendepunkte des Kalistromes.

Zur Frage der Reversibilität der Entladung und Umladung wurden weitere Messungen an der Kette p_H m/Muskel/p_H n vorgenommen, um Störungen durch etwaige Querschnittsveränderungen zu entgehen. Als p_H m wurde während des ganzen Versuches 6,7 p_H Sacharose verwendet, p_H n wurde variiert (Tabelle 7). Es lassen sich 2 Phasen der Wirkung unterscheiden, eine erste reversible, bis zu Potentialen von 30—40 Millivolt reichend, wie sie bei Einwirkung von 4,7 p_H erhalten werden und wie sie also dem Entladungspunkt bzw. den ersten Umladungserscheinungen am Querschnittspräparat entsprechen.

Tabelle 7.

Links Sacharose bei p_H	Rechts Sacharose bei p_H	EMK links — rechts (Millivolt)
6,7	6,7	— 2 +
5,3	6,7	— 12 +
6,7	6,7	— 3 +
4,7	6,7	— 32 +
6,7	6,7	— 4 +
4,1	6,7	— 50 +
6,7	6,7	— 24 +
4,1	6,7	— 78 +

Die zweite irreversible Phase setzt ein, wenn der Muskel längere Zeit unter 4,7 p_H oder darunter gehalten wird. Eine Rückkehr zur Stromlosigkeit unserer Kette, also zum normalen negativen Potential der Membran ist dann nicht mehr möglich. Die anfängliche Reversibilität ist neben der Umladung ein Beweis dafür, daß es sich bei den beschriebenen Entladungs- und Umladungserscheinungen am Querschnittspräparat nicht um unspezifische chemische Querschnittsbildung handelt. Damit steht nicht in Widerspruch, daß es allmählich zu irreversiblen Veränderungen kommt, die dann einer Membranzerstörung gleichzusetzen sind.

Zusammenfassend kommen wir somit zu dem Schluß, daß unabhängig von jeder Theorie über das Wesen des Muskelmembranpotentials im elektrolytfreien bzw. -armen Medium die Phasengrenze

Muskelzelle/Milieu bei 4,7—5,0 p_H ihren isoelektrischen Punkt besitzt. Bemerkenswert ist seine Übereinstimmung mit dem durch Kataphorese gefundenen isoelektrischen Punkt der roten Blutkörperchen bzw. ihrer Stromata von 4,8 p_H. Wenn wir auch immer im Auge behalten müssen, daß nach den Freundlichschen Arbeiten das kataphoretisch bestimmte »elektrokinetische« Potential mit dem »thermodynamischen« Potential, das bei dem Muskel gemessen wurde, nicht identisch zu sein braucht, so scheinen wenigsten nach diesen übereinstimmenden Befunden für isolierte und für fixe Zellen solche Differenzen hier keine erhebliche Bedeutung zu besitzen.

II. Phasengrenzpotential und Kolloidladung.

Die verschiedenen Theorien über das Wesen des Muskelpotentials bzw. über die stoffliche Beschaffenheit der Phasengrenze als primäre Ursache des Membranpotentials lassen sich im Grunde auf denselben Ausgangspunkt zurückführen, nämlich das Postulat eines ionischen Bestandteiles in der Membranphase, der aber in die wässerige Phase des Milieus nicht frei diffundieren kann. Die Theorien unterscheiden sich nur in der Annahme über die Art dieses Ions und damit auch in der Erklärung der Ursache für seine Nichtdiffusibilität. In Beutners »Lipoidtheorie« ist es eine wasserunmischbare Säure, in Höbers Permeabilitätstheorie sind es aus der Zelle nicht diffusible molekulardisperse Ionen, nach J. Loeb die kolloidalen Ionen der Zelleiweißkörper; bei Annahme eines Adsorptionspotentiales an der Zelloberfläche wäre es das »ionogene« Adsorbens selbst.

Die im vorausgegangenen Abschnitt festgestellte Abhängigkeit des Membranpotentials von der p_H ließ daran denken, mit Hilfe dieses Indikators auch in dieser Frage weiter zu kommen. Es wurden Muskelextrakte hergestellt, teils durch einfaches Abpressen der frisch zerschnittenen Muskelstücke, teils durch mehrstündiges Extrahieren der mit Quarzsand zerriebenen Muskulatur mittels Kochsalzlösung. Die Extrakte wurden mit Wasser stark verdünnt, so daß eine leichtopake Lösung resultierte und diese nun mit Azetatpuffer auf verschiedene p_H gebracht (Tabelle 8).

Beide Extrakte zeigen übereinstimmend schon nach wenigen Minuten deutlich Flockung, die zwischen 4,0 und 6,0 p_H erkennbar, in dem Röhrchen mit 4,8 p_H ein scharfes Optimum zeigten; über 6,0 und unter 4,0 war auch nach einem Tag keine Fällung zu bemerken. Es wurde ferner ein Muskelstück in Normalnatronlauge einige Stunden bis fast zu seiner vollen Auflösung zur Quellung gebracht, die abgepreßte hochvisköse Flüssigkeit mit äquivalenter Salz-

Tabelle 8.

Flockung der Muskelkolloide bei 18° C.

p_H (Azetatpuffer)	6,8	6,4	6,0	5,6	5.2	4,8	4,4	4,0	3,6	3,2
Nach 15 Minuten	—	—	—	—	+	++	—	—	—	—
» 24 Stunden	—	—	+	++	××	××	×	±	—	—

+ = Trübung, × = Flocken sedimentiert.

säure neutralisiert. Auch diese Kolloidlösung zeigte nach Verdünnung und mittels Azetat auf verschiedene p_H gebracht, dasselbe Flockungsverhalten. Die in den Kolloidlösungen resultierenden p_H-Werte wurden mittels Nitrophenolindikatoren kontrolliert.

Der Wendepunkt des Muskelpotentials entspricht somit einem Wendepunkt in der Stabilität der Muskelinhaltsstoffe. Bei diesen handelte es sich unzweifelhaft weder um molekulardisperse, noch um rein lipoide, sondern, in der Hauptsache jedenfalls, um eiweißartige Kolloide des Muskels. Bei dem möglichst nieder gehaltenen Salzgehalt unserer Versuchslösung dürfen wir das Flockungsmaximum mit dem isoelektrischen Punkt des flockenden Kolloids identifizieren. Wenn wir dieses Zusammentreffen der isoelektrischen Punkte von Muskelkolloiden und der Phasengrenze nicht als Zufall betrachten wollen, ist wohl kaum ein anderer Schluß möglich, als daß das Muskelmembranpotential in Übereinstimmung mit den Ansichten J. *Loebs* ein *Donnanpotential* ist mit Eiweißionen als dem indiffusiblen Bestandteil der Zellphase. Als Haupteinwand gegen die Auffassung der Zellpotentiale im Sinne *Donnans* wird angeführt, daß Donnanpotentiale durch Elektrolytkonzentrationen, wie sie im Organismus gegeben sind, zum Verschwinden gebracht werden.

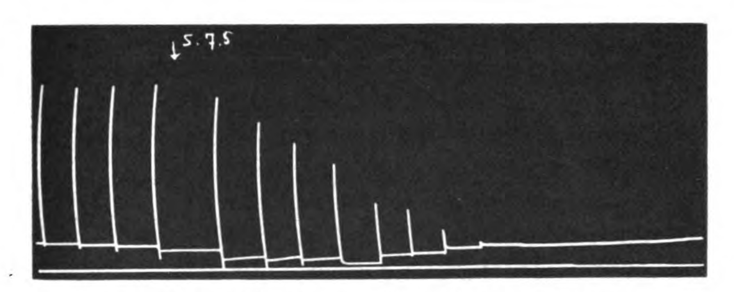
Dieser Einwand ist meines Erachtens nicht ganz stichhaltig. Die Aufhebung des Potentials durch Elektrolyte setzt nach der Ableitung *Donnans* eine freie Diffusibilität der Elektrolyte durch die Phasengrenze voraus. Dies trifft nun aber nach allgemeiner Auffassung für die Ionenpermeabilität durch die Zellmembran im allgemeinen nicht zu.

III. Die funktionelle Folge der Entladung.

Wir kommen nun zu der Frage, in welcher Weise die Entladung der Phasengrenze bzw. die ihr zugrunde liegende Entladung gewisser Muskelkolloide sich in den mechanischen Verhältnissen des Muskels äußert (die vorliegenden Arbeiten über die Kontraktur durch Säure

lassen hierüber noch keinen sicheren Schluß zu[1]). Die Antwort darauf geben die folgenden Kurven. Der ausgeschnittene Froschgastrocnemius war in der üblichen Weise zur Registrierung seiner Längeänderung aufgehängt und tauchte jeweils in 50 ccm Sacharose-Azetatmischung von derselbe Zusammensetzung wie bisher. Seine Belastung betrug 20 g. Die Aufhängehäkchen an beiden Muskelenden waren mit der Sekundärspule eines Induktionsapparates verbunden. In Abständen von einigen Minuten, gewöhnlich etwa 5 Minuten, wurde der Muskel mit einem eben maximalen Induktionsschlag gereizt. Die Behandlung des Muskels mit den Sacharose-Azetatmischungen hat eine doppelte Wirkung; 1. auf die Kontraktionsfähigkeit, 2. auf die Ruhelänge des Muskels. Die Kontraktionsfähigkeit wird im Laufe von $^1/_2$—1 Stunde vollständig aufgehoben. Die p_H sowie der Azetatzusatz als solcher ist hierfür von ganz untergeordneter Bedeutung; es handelt sich um die bekannte lähmende Wirkung des Nichtelektrolytmediums. Sie tritt auch in einer neutralen Sacharoselösung ein, wird aber durch 0,2 $^0/_0$ Kochsalz verhindert. Auf die Ruhelänge wirken die Gemische kontrakturierend. Diese Wirkung ist nun eine eindeutige Funktion der p_H der Sacharoselösung.

In neutraler Lösung nur angedeutet, entwickelt sie sich mit zunehmender Azidität immer stärker. Schon von etwa 6,0 p_H ab führt sie im Laufe einiger Stunden zu maximaler Verkürzung. Von 5,3—4,7 steigt die Wirkung besonders rasch an (Kurve 1—4). Im übrigen finden



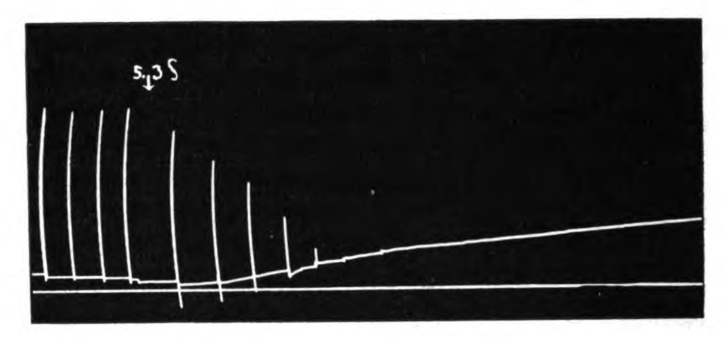
Kurve 1[2]). Wirkung von 5,7 p_H-Azetat-Sacharose.

sich alle Eigenschaften, die auch sonst schon von der Säurekontraktur angegeben wurden. Sie tritt am vollständig ruhenden Muskel eben-

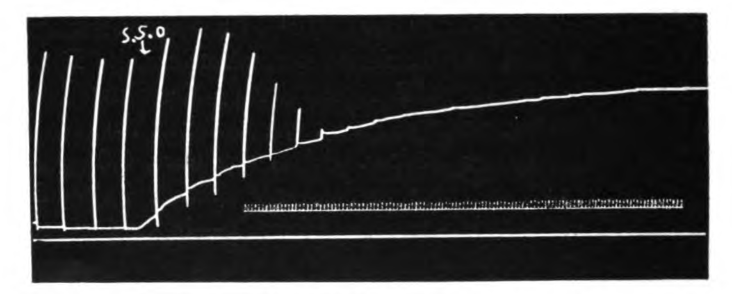
1) Vgl. O. v. Fürth, Die Kolloidchemie des Muskels und ihre Beziehungen zu den Problemen der Kontraktion und der Starre. Ergebn. d. Physiol. XVII, 1919, ferner besonders Schwenker, Arch. f. d. ges. Physiol. 1914, Bd. 157, S. 371.

2) Zeitmarkierung für alle Kurven auf Kurve 3; 1 Zeitmarke = 1 Minute.

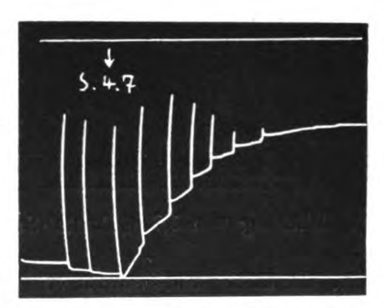
falls ein, Kontraktionen beschleunigen etwas, durch Mitwirkung einer Rückstandskontraktur. Je nach der relativen Raschheit der beiden Vorgänge Kontraktionslähmung und Kontraktur, zeigen die Kurven



Kurve 2. Wirkung von 5,3 p_H-Azetat-Sacharose.



Kurve 3. Wirkung von 5,0 p_H-Azetat-Sacharose.



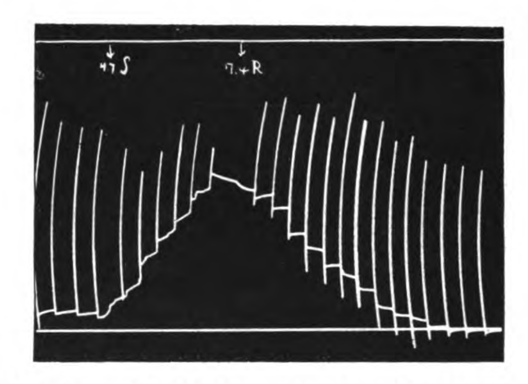
Kurve 4. Wirkung von 4,7 p_H-Azetat-Sacharose.

entweder Einschnürung von beiden Seiten her und schließliche Lähmung in »Mittelstellung« oder aber setzen sich die noch ungeschwächten Kontraktionen auf die zur Kontraktur ansteigende Nullinie auf und

machen Wirkungsbilder ähnlich einer Kalziumwirkung am isolierten Herzen. Bei nicht zu langer Einwirkung von 4,7 p_H läßt sich die Kontraktur mittels neutraler Ringerlösung vollständig zurückbilden (Kurve 5); nach Einwirkung stärkerer Azidität erfolgt nur teilweise Erholung.

Macht man die Versuche nicht im elektrolytarmen Medium, sondern in 0,6 %iger Kochsalzlösung oder in Ringer, so erhält man, wie bei der elektrischen Entladung bei 4,7 p_H nur eine relativ schwache Wirkung, zur maximalen Kontraktur ist 4,1 oder noch eine geringerere p_H notwendig.

Die funktionellen Folgeerscheinungen verhalten sich also vollständig analog dem elektrischen Verhalten des Phasengrenzpotentials



Kurve 5. Umkehrung der Wirkung von 4,7 p_H-Azetat-Sacharose durch 7,4 p_H-Azetat-Ringer.

bzw. der Ladung gewisser Muskelkolloide. Und wir dürfen danach wohl mit einiger Berechtigung in der Entladung dieser Muskelkolloide die Ursache der Kontrakturerscheinung durch Säure erblicken.

Zusammenfassung.

Es werden am Froschmuskel auf Grund des p_H-Einflusses die Zusammenhänge zwischen Membranpotential, Kolloidladung und Kontraktur untersucht.

Das normale negative Potential der Muskelmembran geht zwischen 5,0 und 4,7 (im elektrolytarmen Medium) durch einen Neutralpunkt, um bei höherer Azidität positive Aufladung zu zeigen. Die Phasengrenze Muskelzelle/Milieu hat also hier ihren isoelektrischen Punkt. Kochsalz verschiebt ihn nach höherer Azidität. Auf diesen Verhält-

nissen beruht auch die Beobachtung einer Umkehrung des Beutnerschen Konzentrationseffektes und des Kalistromes.

Mit dem isoelektrischen Punkt der Membran identisch erweist sich im Flockungsversuch der isoelektrische Punkt der Muskelkolloide. Dies spricht für die Auffassung des Membranpotentials als Donnanpotential.

Die Säurekontraktur des Muskels wird schon mit Annäherung an diesen isoelektrischen Punkten maximal, ist also eine Folge der Kolloidentladung.

XXX.

Über die Einwirkung von Strychnin, Äthylalkohol, Lecithin und Bromate auf den Froschnerven.

Von
Prof. Dr. B. Danilewsky (Charkow),
nach gemeinschaftlichen Versuchen mit
Dr. J. Perichanjanz.

(Mit 12 Abbildungen.)

(Eingegangen am 23. X. 1924.)

Die vergleichende Untersuchung der Wirkung verschiedener Stoffe auf die Nervenzellen und auf die Nervenfasern bietet ein großes Interesse. Von der Neurontheorie ausgehend könnte man wohl einen weit größeren Unterschied in dieser Hinsicht erwarten als vom Standpunkt der Antineuronisten. Die unten beschriebenen Versuche mögen auch als ein Beitrag zur Lösung dieser Frage dienen.

Die zu untersuchenden Substanzen wurden gewöhnlich in Kochsalzlösung (etwa 0,7 %) gelöst und je nach Bedarf genau neutralisiert. Unsere sämtlichen Versuche wurden am M. gastrocnemius und N. ischiadicus von großen Fröschen (Rana esculenta) angestellt und zwar in der feuchten Kammer des Marreyschen Myographions. Auf dessen Korkplatte wurden 3 Paar vergoldete Elektroden stabil befestigt (s. Abb. 1), so daß man den Nerven in 3 Strecken abwechselnd mittels einzelner Induktionsstöße von einem Schlittenapparat reizen kann: erste Strecke (K) nahe am Muskel, mittlere (R) und die obere Strecke (L) neben dem Stück der Wirbelsäule. Die Höhe der Muskelzuckungen wurde auf einem Kymographion verzeichnet. Die myopolare Nervenstrecke K (Kontroll), weit außerhalb der Strecke R, wo die zu prüfende Lösung auf den Nerven wirkte, diente dazu, den Einfluß der Zeit, Temperatur und sonstiger allgemeiner Bedingungen festzustellen (s. Zuckungen K in Abb. 2, 3 usw.). — Die mittlere Nervenstrecke R blieb während der ganzen Zeit mit den Elektroden zugleich unbeweglich in einer kleinen Schale liegen (in Luft bzw. in Lösung

schwebend); die Einwirkungsdauer der Flüssigkeit variierte zwischen 5—20 Minuten. Nach Verlauf dieser Zeit wurde die Reizbarkeit in der Nervenstrecke R geprüft (Zuckungshöhen R in Abbildungen). — Das dritte Elektrodenpaar in zentropolarer Strecke L lag weit außerhalb der Wirkungssphäre des zu prüfenden Stoffes; ihre Reizung diente zur Prüfung des Leitungsvermögens des Nerven in der mittleren Strecke R (s. Zuckungen L in Abbildungen).

Vor der Reizung auf der R-Strecke wurde die Lösung selbstverständlich entfernt, jedoch ohne die geringste Verschiebung weder

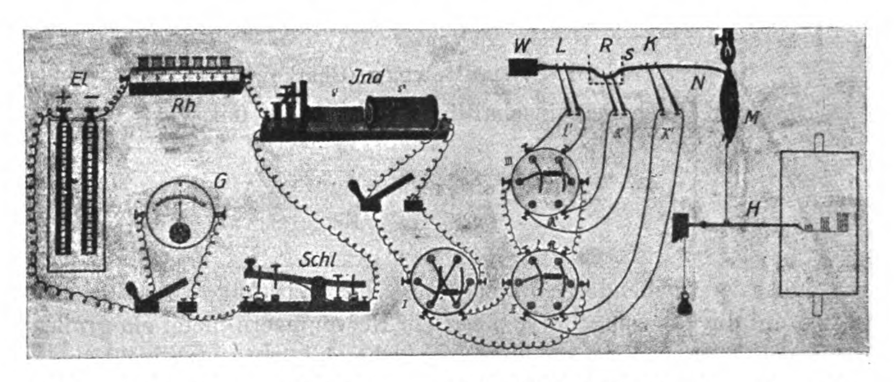


Abb. 1. *NM* = Nervmuskel-Präparat mit Schreibhebel (*H*); *K* = Kontrollstrecke; *R* = mittlere Strecke (in Lösung gesenkt) zur Prüfung der Reizbarkeit; *L* = obere Strecke zur Prüfung der Leitungsfähigkeit in *R*; *El* = Akkumulator; *Rh* = Rheostat; *G* = Amperemeter; *Schl* = Quecksilberschlüssel; *Ind* = Schlitteninduktorium; *I* = Wippe; *II* und *III* = Wippen ohne Kreuz; *W* = Stück der Wirbelsäule; *NW* = fixiert unbeweglich, sowie auch alle 3 Paare Elektroden; *WNM* = befindet sich in feuchter Kammer. — Die Anordnung gestattet den Induktionsschlag (auf- oder absteigenden) durch je einzelne Strecken *L* oder *R* oder *K* zu leiten. — *S* = Schale für die zu prüfende Lösung.

des Nerven noch der Elektroden; die Reizpunkte am Nerven sowie auch ihr Kontakt mit Elektroden blieben die gleichen ohne irgendeine Veränderung.

Die Zuckungshöhen bei Reizung von R (s. in Abbildungen) weisen auf die Änderungen der Reizbarkeit der betreffenden mittleren Strecke des Nerven unter dem Einflusse der zu prüfenden Substanz. Die Höhen K, wie gesagt, dienen zur Kontrolle; sie zeigen die Änderungen der Nervenreizbarkeit, welche unabhängig von der Wirkung der Substanz entstehen. Die Zuckungshöhen L weisen auf die Größe der Hindernisse, welche von der Erregungswelle der L-Strecke ausgehend, auf ihrem Wege zum Muskel hin, innerhalb deren Strecke

R getroffen werden. — Die Reizung des Nerven geschah überall mittels eines einzelnen Induktionsschlages (Öffnungsschlag) in aufsteigender Richtung durch den Du Bois-Reymondschen Schlittenapparat mit einem Akkumulator betrieben. Bei jeder »Beobachtung« (s. unten) wurden je 5—10 solcher Probereizungen (= Prüfungsreizungen) vorgenommen, wie es aus Abb. 8, 9 und 10 zu ersehen ist. Daher stellen die in den Diagrammen (s. Abb. 2—9) angeführten schwarzen Säulen jede eine ganze Reihe von Reizungen (bzw. Zuckungshöhen) einer und derselben Stärke für *K* bzw. *R* und *L* dar.

Die in unserem Laboratorium ausgeführten Versuche über die physiologischen Reizwirkungen der langsamen galvanischen Stromschwankungen (Orthorheonom-, Kymorheonom-»Zeitreize«) haben die Möglichkeit einer feineren Unterscheidung der Reizbarkeitsvariationen, als sie mit Hilfe von gewöhnlichen Induktionsströmen erzielt wird, erwiesen. Bei den hier beschriebenen Versuchen haben wir uns übrigens auf Induktionsschläge (meistens schwacher und mittlerer Stärke) beschränkt. — Jedesmal nach erfolgter Einwirkung der Lösung auf den Nerven haben wir ihn, d. i. die Strecke *R* in Kochsalzlösung von etwa 0,7% gewaschen und dann wieder Probereize angewandt, um zu sehen, wie tief die stattgefundenen Änderungen der Reizbarkeit waren, d. h. in welchem Grade die Restitution möglich sei. In denjenigen Fällen, wo dieselbe gesunken war und wo die Waschung in NaCl-Lösung eine ungenügende oder gar keine Restitution ergab, wurden ihr Natrium carbonicum oder hyperboricum oder H_2O_2, sonst auch Lecithin (s. unten), hinzugefügt, was zu einer schnelleren und vollkommneren Wiederherstellung der Reizbarkeit führte. Eine derartige Restitution ergab die Möglichkeit, den Versuch bedeutend zu verlängern, der dann aus mehreren »Beobachtungen« (s. z. B. Abb. 2) bestehen konnte.

Im folgenden will ich unsere gemeinschaftlichen mit Herrn Dr. J. Perichanjanz ausgeführten Versuche in aller Kürze hier beschreiben.

I. Versuche mit Strychnin.

Bekanntlich übt dieses Gift eine starke erregende Wirkung auf die Nervenzellen bei direkter lokaler Anwendung aus. Gleichzeitig hat das Nervengewebe die Fähigkeit, Strychnin zu binden, es bis zu einem gewissen Grade unschädlich zu machen (Wada und andere). — Soweit wir aus der uns zugänglichen Literatur wissen, hat man bis jetzt keine die Erregbarkeit steigernde Wirkung des Strychnins auf Nervenfasern beobachtet. Allerdings wies Hammeter (1917) eine Zunahme der Erregbarkeit der peripheren motorischen Endi-

gungen am Froschischiadikus unter dem Einflusse des Strychnins nach. Nach **Biberfeld** aber geht der Lähmung der motorischen Peripherie unter Strychninwirkung keine Steigerung der Erregbarkeit voraus.

In unseren Versuchen haben wir verschiedene Konzentrationen der Strychninlösung (0,003—0,1 % des Strychn. nitric.) angewandt. Die Dauer der Einwirkung variierte von 10—40 Minuten und noch mehr. Was die allgemeinen Ergebnisse anbetrifft, so haben wir gefunden, daß **unter dem Einflusse des Strychnins die Reizbarkeit des Nerven gesteigert wird und sogar sehr bedeutend** (Abb. 2).

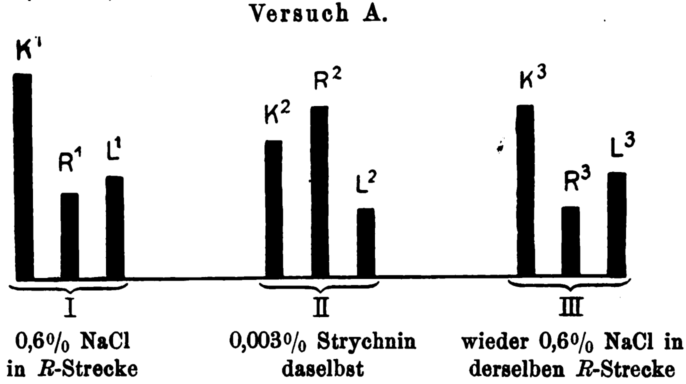


Abb. 2. Strychnin. I = erste Beobachtung. Mehrere Probereize in K (Kontrollstrecke); die Höhe K^1 ist das Mittel aus mehreren einzelnen Zuckungen, welche meistens bis auf 1 mm übereinstimmen; im Falle größerer Differenzen wurden die Probereize mehrmals wiederholt. Der Unterschied zwischen den Höhen K, R und L ist durch die verschiedene Reizstärke bedingt. Die Dauer von I etwa 10 Minuten. — II = zweite Beobachtung. Probereize gleich nach der Wirkung des Strychnins (0,003 %) in der R-Strecke während 10 Minuten. Kontrollzuckungen etwas vermindert (K^2). Die Erregbarkeit in R stark gestiegen. Die R^2-Höhe in der zweiten Beobachtung bedeutend höher als in der ersten, selbstverständlich immer bei derselben Reizstärke; die L-Höhe etwas abgenommen: $L^2 < L^1$. — III = dritte Beobachtung. Die Strychninlösung wurde mit NaCl-Lösung ersetzt; nach 10 Minuten sind R^3-Zuckungen viel geringer als in der zweiten Beobachtung: $R^3 < R^2$; also ist die gesteigerte Erregbarkeit wieder zur Norm zurückgekehrt. Dieselben Beobachtungen (NaCl—Strychnin—NaCl) wurden in solchen Versuchen mehrere Male hintereinander mit ähnlichem Erfolge wiederholt. — Die hier angeführte Versuchsanordnung und -ausführung gilt für sämtliche weiter beschriebene Untersuchungen mit verschiedenen Substanzen. Die Zuckungen K^1, K^2 und K^3 sind direkt untereinander vergleichbar, weil sie bei derselben Reizstärke erhalten waren. Dasselbe gilt für die Zuckungsreihen R^1, R^2 und R^3, sowie auch für L^1, L^2 und L^3.

Nach längerer Einwirkung schwacher Strychninlösung (Strychn. nitric.) traten nicht selten nachträgliche spontane Zuckungen als Nach-

wirkung, ohne irgendeine äußere Reizung, ein. Die stärkeren Lösungen wirken auf die Nervenerregbarkeit ganz entgegengesetzt — sie wird herabgesetzt. Durch hinreichendes Waschen der Nervenstrecke R mittels Kochsalz- oder Ringerlösung wird die Reizbarkeit wieder fast bis zur Norm hergestellt.

Mehrere Male beobachteten wir, daß bei der Strychninwirkung ein einzelner Induktionsschlag längere, gedehnte Kontraktionen verursachte, wie sie von »Zeitreizen« hervorgerufen werden. — Die Versuche waren besonders in den Fällen beweisend, wo die Kontrollzuckungen K sich vermindern gleichzeitig mit Erhöhung der R-Zuckungen (Abb. 3).

Versuch B.

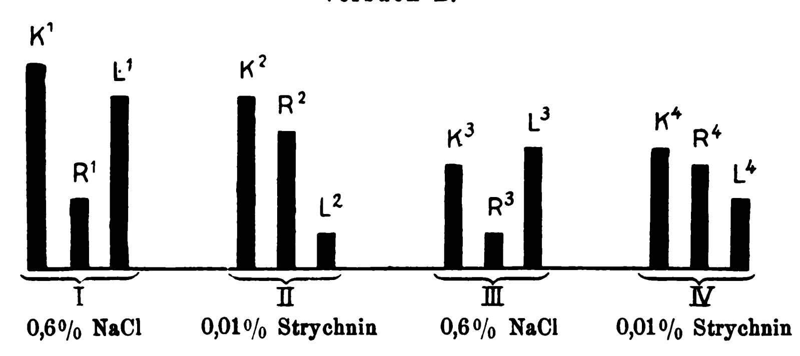


Abb. 3. Zuckungshöhen unter Wirkung des Strychnins. $I =$ die R-Strecke (s. Abb. 1) war während 10 Minuten im NaCl; Probereize im R schwach gewählt; in der L-Strecke (Prüfung der Leitfähigkeit in R) stärker. — $II =$ nach der Strychninwirkung: R^2-Höhe gestiegen (Reizbarkeit des Nerven in R-Strecke bedeutend zugenommen); die Probereizungen in L-Strecke zeigen eine starke Abnahme des Leitungsvermögens in R-Strecke: $L^2 < L^1$. — $III =$ nach dem Waschen (10 Minuten) in NaCl: R^3-Höhe, d. i. die Reizbarkeit stark abgenommen, L^3-Höhe (Leitungsfähigkeit) gestiegen; die Erregbarkeit in der Kontrollstrecke (K^3) sinkt immer herab — und trotzdem $IV =$ verursacht Strychnin wiederum eine verhältnismäßig ganz bedeutende Steigerung der Erregbarkeit des Nerven in R-Strecke (R^4 sind viel höher als R^3). L^4-Zuckungen abgenommen. Die Reizstärke für K^1, K^2, K^3, K^4 ein- und dieselbe; dasselbe gilt für R^1, R^2, R^3, R^4, sowie auch für L^1, L^2, L^3, L^4.

Prüft man die Nervenerregbarkeit mit Hilfe der minimalen Reizstärke, so ergibt sich eine bedeutende Herabsetzung des Schwellenwertes der elektrischen Reizung nach der Strychninwirkung.

Die erhöhende Einwirkung des Strychnins auf die Nervenreizbarkeit konnten wir auch in denjenigen Beobachtungen ganz deutlich feststellen, in welchen diese Substanz als restituens nach der

vorangehenden deprimierenden Einwirkung von Galle, Harnsäure, Karbolsäure und andere auf den Nerven angewendet wurde.

Auf diese Weise dürfen wir wohl schließen, daß die Wirkung von Strychnin auf die motorische Nervenzelle und motorischen Nerven sich als prinzipiell die gleiche erweist.

Was die Wirkung des Strychnins auf die Leitungsfähigkeit des Nerven anbelangt, so wurde sie in den meisten Fällen herabgesetzt bei gleichzeitiger bedeutender Erhöhung der Erregbarkeit in derselben Nervenstrecke. Seltener kam es vor, daß die Erregungsleitung sich fast gar nicht änderte.

II. Versuche mit Äthylalkohol.

Im allgemeinen haben wir die Resultate von Mommsen, Gad, Petrowsky, Br. Werigo, Waller, Breyer (1913) über die Alkoholwirkung auf den Nerven vom Frosche bestätigt gefunden. Man hat überhaupt eine anfängliche Steigerung der Reizbarkeit mit einer darauf folgenden eventuell starken Herabsetzung beobachtet.

In unserem Versuche wurde der Alkohol in Konzentrationen von 0,1—40% in Kochsalzlösung angewendet. Es ist bemerkenswert, daß, obwohl wir so gewaltige Konzentrationen im Laufe von 10 bis 20 Minuten und noch mehr einwirken ließen, dessenungeachtet noch kein Absterben des Nerven eintrat; nach einer Abwaschung in NaCl-Lösung während 10—15 Minuten und noch weniger kam eine Wiederherstellung der Reizbarkeit nach deren völligem Verluste zum Vorschein. Dies hat schon Mommsen gefunden (Abb. 4 und 5).

Versuch C.

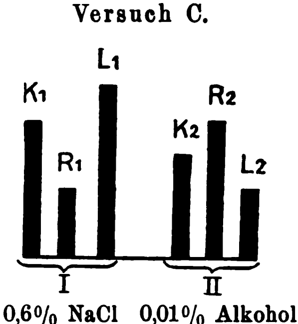


Abb. 4. Wirkung des Alkohols (0,01%) während 80 Minuten; Steigerung der Reizbarkeit ($R^2 > R^1$); Leitungsfähigkeit deutlich abgenommen ($L^2 < L^1$); Kontrollzuckungen auch vermindert ($K^2 < K^1$).

Es hat sich herausgestellt, daß im allgemeinen in der ersten Phase der Alkoholwirkung eine Steigerung der Reizbarkeit

zum Vorschein kommt; sie hielt jedoch nicht lange an und etwa nach 20 Minuten und darüber, je nach der Stärke der Alkoholwirkung, tritt die zweite Phase — eine **Herabsetzung** hervor. Manchmal sieht man nachträgliche Kontrakturen des Muskels schon nach Aufhören der elektrischen Reizung.

Versuch D.

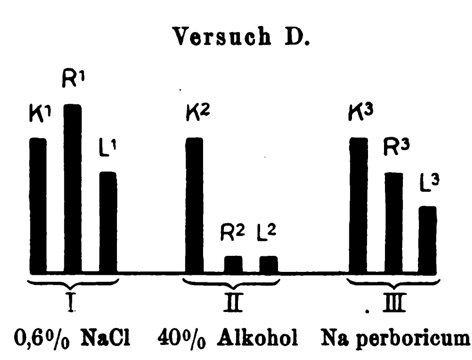


Abb. 5. Wirkung des Alkohols (40%) während 17 Minuten; eine starke Abnahme der Reizbarkeit des Nerven ($R^2 < R^1$) und der Leitungsfähigkeit ($L^2 < L^1$). Unter dem Einflusse der Waschung der Nervenstrecke *R* (s. Abb. 1) mittels einer schwach alkalischen Lösung von Natrium hyperboricum war es gelungen die Erregbarkeit und Leitungsvermögen teilweise wieder herzustellen (R^3 und L^3 viel höher als die Muskelzuckungen R^2 und L^2).

Die leichte Wiederherstellung des Nerven nach einer **starken** Alkoholwirkung deutet auf schwache Veränderungen der Nervensubstanz im physikalischen und chemischen Sinne bei dieser Einwirkung hin. Es genügte manchmal, den durch Alkohol gelähmten Nerven bloß in der Luft liegen zu lassen, ohne irgend welches Waschen mit NaCl-Lösung, um allmähliche Wiederherstellung der Reizbarkeit und Leitungsfähigkeit zu erzielen.

III. Versuche mit Lecithin (aus Eigelb).

Vor mehr als 20 Jahren haben meine Versuche zuerst nachgewiesen, daß Lecithin auf das überlebende Herz des Frosches und des Kaninchens eine stark stimulierende Wirkung in schwachen Konzentrationen (0,002—0,01%) ausübt. Die Systolenhöhe steigt erheblich, manchmal um das Doppelte und Dreifache; die Zahl der Herzschläge bleibt gewöhnlich fast unverändert oder vermehrt sich ein wenig. Lecithin steigert gleichzeitig die Erregbarkeit des Herzens, geprüft mit Hilfe der Faradisation, ganz erheblich; außerdem beseitigt es die Unregelmäßigkeiten in der Tätigkeit eines geschwächten Herzens, z. B. nach der Cholinwirkung.

Versuche mit isolierten kurarisierten Froschmuskeln haben mir gezeigt, daß Eintauchen in Lecithinemulsion (in Ringers Lösung) während 10—20 Minuten eine starke Zunahme der Zuckungshöhen bei derselben

Reizungsstärke (mittels Induktionsschlägen) hervorruft, z. B. normale Höhe 7 mm, nach der Lecithinwirkung 21 mm; normal 16 mm, nach Lecithin 30 mm; normal 4 mm, nach Lecithin 13—20 mm; normal 9 mm, nach Lecithin 19 mm usf. Es ist höchst wahrscheinlich, daß die Erholung der vorhin durch starke Reizungen ermüdeten Froschmuskeln sich unter dem Einflusse des Lecithins viel günstiger vollzieht als in der Ringerschen Flüssigkeit allein[1]).

Im Laufe vieler Jahre (seit dem Jahre 1896) mehrmals wiederholte Beobachtungen ergaben mir mit voller Sicherheit, daß das Wachstum und Entwicklung von Kaulquappen unter der Wirkung von Lecithin viel schneller vor sich geht als bei Kontrolltieren ceteris paribus. Die Lecithinquappen waren nicht nur größer, sondern überhaupt viel lebhafter und beweglicher; auf mechanische Reizungen (Erschütterung) reagieren sie mit weit umfangreicheren und länger dauernden Bewegungen als Kontrolltiere, welche unter Umständen sich völlig ruhig dabei verhalten. Dazu muß man noch hinzufügen, daß die Lecithintiere überhaupt deutlich größere Widerstandskraft in bezug auf Schädigungen wie Hunger, verdorbenes Milieu, schlechte Ernährung usf. aufweisen; die Sterblichkeit unter ihnen war ceteris paribus bei weitem viel geringer als unter Kontrollquappen. — Ganz ähnliche Ergebnisse haben mir die Beobachtungen an jungen Hunden auch gegeben. Es ist von Interesse hier zu erwähnen, daß nach Versuchen, die schon vor längerer Zeit in meinem Laboratorium von M. Selensky ausgeführt wurden, Lecithin sowohl die Zahl der Erythrocyten als auch den Gehalt an Hämaglobin im Blute der Säugetiere bedeutend steigert. (Alle diese Ergebnisse haben mir Veranlassung gegeben zuerst das Lecithin für ärztliche Praxis zu empfehlen namentlich in der Nerventherapie.) Nach den Versuchen, welche unter N. Siebers Leitung angestellt wurden, erhöht das Lecithin den respiratorischen Quotient und überhaupt die Fähigkeit des warmblütigen Organismus zu oxydieren, namentlich Benzol in Phenol und in Mukonsäure ($C_6H_6O_4$, Jaffe) zu verwandeln (L. Kowalewa, 1912).

Was unsere Angaben betreffs der Lecithinwirkung aufs Herz betrifft, so wurden sie von D. Lawroff und seinen Mitarbeitern, sowie auch von Clark bestätigt.

In Anbetracht aller dieser Ergebnisse über die physiologischen Wirkungen des Lecithins liegt es nahe seinen Einfluß auch auf isolierte Nerven zu prüfen. Die Substanz war mittels absoluten Alkohols und Äthers möglichst gereinigt; eine bei diesem Verfahren unvermeidliche Beimischung von Fett war in diesen Versuchen von keinem Belange. Bekanntlich wird die Darstellung des chemisch reinen Lecithins als eine der schwierigsten Aufgaben der Biochemie betrachtet. Aus äußeren Gründen sollten wir uns mit gewöhnlichem Präparat des sorgfältig gereinigten Lecithins begnügen. Es wurden »Lösungen« in Kochsalz, bzw. Ringerlösung von verschiedenen Konzentrationen (0,005—1,0 %) in Anwendung gebracht.

---

1) Nach vorläufigen Versuchen in meinem Laboratorium.

Schon die ersten Versuche haben uns eine deutlich gesteigerte Reizbarkeit der Nerven nach der Lecithineinwirkung gezeigt. Bei derselben Reizstärke nahm die Zuckungshöhe stetig zu; die Reizungsschwelle stieg bedeutend herab. Die höchste Steigerung der Erregbarkeit beobachteten wir bei der Einwirkung einer etwa 0,01%igen Lösung; die vorhin minimalen Reize erwiesen sich nunmehr als starke und riefen 3—5 mal höhere Zuckungen (Abb. 6) und noch höher; der subminimale Reiz erweist sich jetzt als mittlerer. Derartige Ergebnisse waren in den Fällen besonders beweisend und auffallend, wo Kontrollzuckungen von der *K*-Strecke gleichzeitig abnahmen.

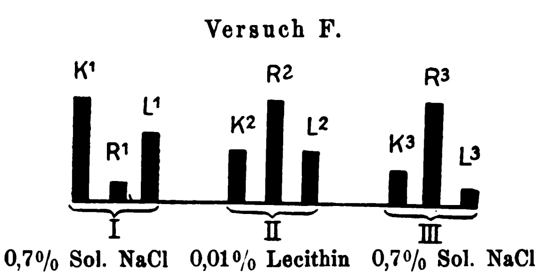


Abb. 6. Wirkung des Lecithins. *I* = Probereize in der *R*-Strecke waren sehr schwach gewählt, daher die niedrige Höhe von R^1-Zuckungen. — *II* = Probereizungen in den *K*-, *R*- und *L*-Strecken nach der Einwirkung von Lecithin (0,01%) in *R*-Strecke (s. Abb. 1). Die Reizbarkeit stark gestiegen ($R^2 > R^1$) trotz Verminderung der Erregbarkeit in der Kontrollstrecke ($K^2 < K^1$). Leitungsfähigkeit in *R*-Strecke etwas abgenommen ($L^2 < L^1$). — *III* = trotz der Waschung der *R*-Strecke des Nerven in NaCl-Lösung, um das Lecithin daraus wegzubringen, bleibt die Reizbarkeit hierselbst erhöht ($R^3 > R^1$), währenddem sinken die Kontrollzuckungen allmählich herab ($K^3 < K^2 < K^1$). Leitungsvermögen in der *R*-Strecke nimmt immer ab ($L^3 < L^2 < L^1$).

Was die Leitungsfähigkeit betrifft (*L*-Zuckungen), so haben wir keine regelmäßige Veränderung deren bemerkt; bald hatte sie etwas zugenommen bald unverändert geblieben und selbst herabgsetzt worden. Diese Frage haben wir nicht weiter systematisch verfolgt.

Trotz der Waschung der Nervenstrecke *R* in Ringer- bzw. NaCl-lösung kam die Steigerung der Reizbarkeit nach mehreren Minuten zum Vorschein; sie war manchmal ganz deutlich bemerkbar, selbst nach Verlauf von 10—15 Minuten und noch mehr. Eine genügend langdauernde Waschung bringt schließlich die Erregbarkeit zur Norm. Dies Verhältnis läßt vermuten, daß Lecithin — im Gegensatz zu Alkohol — von den chemischen Bestandteilen der Nervensubstanz verhältnismäßig fest gebunden wird (als Kolloid?).

Was nun die Wirkung des Lecithins in stärkerer Konzentration anbelangt (etwa 0,1—0,3 %), so war sie ganz entgegengesetzt: statt der Erhöhung bekamen wir eine nicht unbedeutende Herabsetzung der Reizbarkeit des Nerven, welche nach der Waschung in physiologischer NaCl- oder in Ringerlösung manchmal fast bis zur Norm zunahm.

Alle unsere Untersuchungen, welche im Verlauf von vielen Jahren nach verschiedenen Richtungen in meinem Laboratorium angestellt wurden, führten zu der allgemeinen Schlußfolgerung, nämlich daß den Lecithinen, außer ihrer Bedeutung für Oxydationsprozesse, Fermentationen, Kolloidzustand der Zelle, für Antikörperbildung, antitoxische Einflüsse (D. Lawroff), auch eine wesentliche Bedeutung für die Nerven- und Muskeltätigkeit, für Erregbarkeit und Energieentwicklung innewohnt. Es ist, meiner Meinung nach, sehr wahrscheinlich, daß das Vermögen des Lecithins chemische labile Verbindungen mit Eiweißstoffen, Fermenten und Kohlehydraten einzugehen das Wesentliche der Lecithinwirkung bildet.

IV. Versuche mit Brompräparaten.

So viel es uns bekannt ist, wurde die pharmakodynamische Wirkung dieser Präparate fast ausschließlich am Zentralnervensystem studiert und hat sich als reines sedativum (nicht als hypnoticum!) erwiesen; die Sensibilität wird herabgesetzt, so wie auch die Reizbarkeit der motorischen Rindezentren.

Was nun die Wirkung der Bromide, hauptsächlich an Natriumsalz untersucht, betrifft, so haben unsere Versuche ergeben, daß diese Substanz in Konzentrationen 0,01—1,0 % bedeutende Herabsetzung der Reizbarkeit des Nerven, sowie auch der Leitungsfähigkeit verursacht. Dasselbe bekommt man auch bei schwächeren Konzentrationen 0,005—0,01 %, nur braucht man in diesem Falle eine längere Dauer der Einwirkung (10—15 Minuten und noch mehr).

Was nun die Restitution beider Eigenschaften des Nerven anbelangt, so hat selbst eine langdauernde Waschung der bromierten Nervenstrecke mit NaCl-Lösung während 30—60 Minuten oft fast gar keine Wiederherstellung der Reizbarkeit und Leitungsfähigkeit zur Folge.

Ganz andere Resultate bekommt man, wenn viel stärkere Konzentrationen (2 % und darüber) angewendet werden. In diesem Falle tritt eine Zunahme der Erregbarkeit und Leitungsfähigkeit des Nerven (in R-Strecke), welche ganz deutlich eine Zeitlang anhält. Wenn aber nun diese Strecke mit Kochsalzlösung gewaschen

wird, so tritt eine ganz bedeutende Depression der obengenannten Eigenschaften ein. Der Grund solcher Schwankungen der Reizbarkeit liegt höchstwahrscheinlich in osmotischen Verhältnissen zwischen Nervensubstanz und Bromatlösungen.

Versuch H.

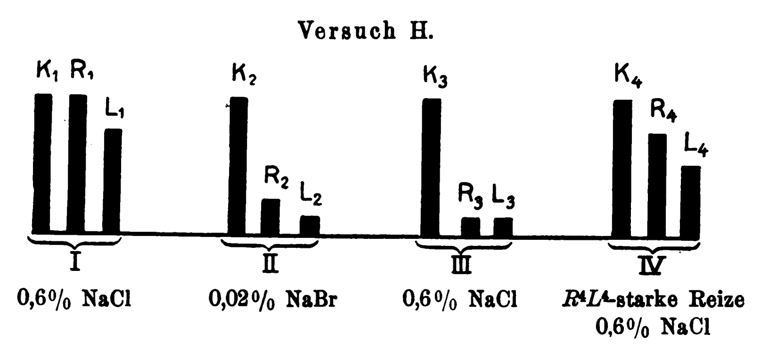


Abb. 7. Wirkung des Natrium bromatum. I = normaler Zustand. — II = nach der NaBr-Wirkung: starke Abnahme der Erregbarkeit (Zuckungen $R^2 < R^1$) und der Leitungsfähigkeit ($L^2 < L^1$). — III = Waschung in NaCl (0,6%) wirkungslos. — IV = die Probereize verstärkt: die R-Strecke hat sich als noch reizbar und leitungsfähig erwiesen (ziemlich hohe R^4- und L^4-Zuckungen). Die Kontrollzuckungen (K^1, K^2, K^3, K^4) wie sonst, bei einem und demselben Probereize, überall gleich groß.

Zusätze.

1. Zur Erläuterung der Genauigkeit der angewandten Methode können Abbildungen 8, 9 und 10 dienen, welche Originalmyogramme

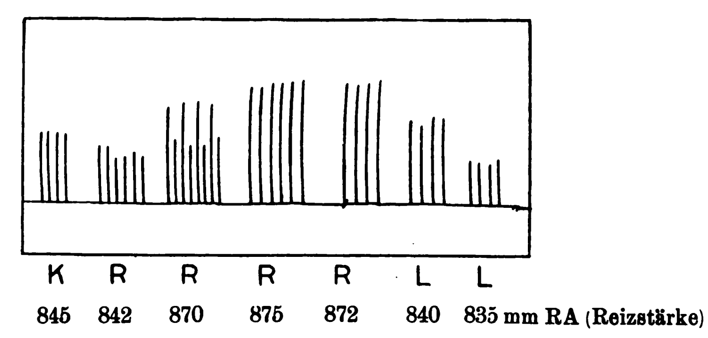


Abb. 8. Originalmyogramme aus einem Lecithinversuch; eine »Beobachtung« aus mehreren Reizproben in K, R und L bestehend; die einzelnen Zuckungen bei derselben Reizstärke ziemlich gleich; bei 870 mm in R-Strecke Schließungszuckungen viel höher als Öffnungszuckungen; überall Reizung mit einzelnem Induktionsschlag. — Die Abbildung zeigt den Grad der Genauigkeit der Methode (maximale und untermaximale Zuckungen). — Vgl. Abb. 9 und 10.

aus verschiedenen Versuchen darstellen. Man sieht, daß ja selbst bei minimaler und untermaximaler Reizungsstärke die Zuckungshöhen als sehr gleichmäßige, gleichhohe zum Vorschein kommen. Unter solchen Umständen kann man die Schwankungen der Nervenerregbarkeit ganz genau verfolgen, wenn man für die speziellen Zwecke die Anwendung der »Zeitreize« nicht bedarf.

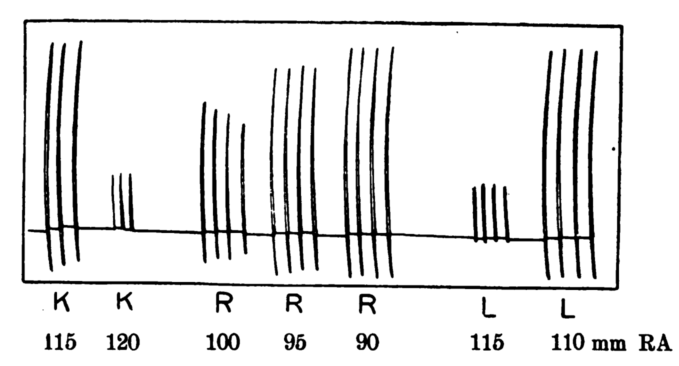


Abb. 9. **Originalmyogramme** aus einem NaBr-Versuch; **eine** »Beobachtung« aus mehreren Reizproben (s. Erklärung in Abb. 8); überall Öffnungsschläge; Dauer dieser »Beobachtung« etwa 33 Minuten; bei Reizstärke 105 mm RA war die Zuckungshöhe in *R* gleich Null.

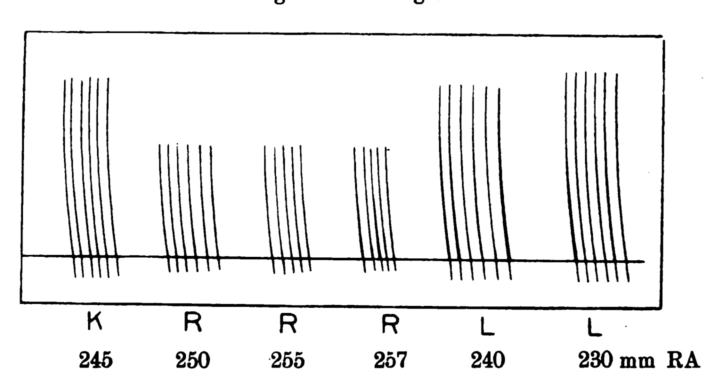


Abb. 10. **Originalmyogramme** aus einem Licithinversuch (s. Erklärung in Abb. 8).

2. **Wirkung des Phenols.** Bekanntlich ruft bei direkter Wirkung die Karbolsäure auf den motorischen Nerven eine tiefgehende Herabsetzung seiner Reizbarkeit und Leitungsfähigkeit hervor. Dies wurde auch in unseren Versuchen mit einzelnen Induktionsschlägen bestätigt; der Grad der Depression hängt von der Konzentration ab; bei 0,2 % und darüber kann man schon eine völlige Paralyse des

Nerven erzielen. Nun aber scheint Phenol keine tiefgreifende stabile chemische Veränderung der Nervensubstanz veranlaßt zu haben, weil man mittels genügender Waschung des Nerven, besonders unter Beimischung von Strychninum nitricum, eine bedeutende Wiederherstellung der Erregbarkeit und Leitungsfähigkeit des vollkommen paralisierten Nerven hervorzubringen imstande ist. Dies Ergebnis, sowie das bezüglich der Einwirkung des Alkohols (s. oben), berechtigt uns zu der Annahme, daß die Nervensubstanz überhaupt eine weit größere Stabilität gegenüber gewissen chemischen Agenzien besitzt als man es gewöhnlich anzunehmen pflegte.

Versuch G.

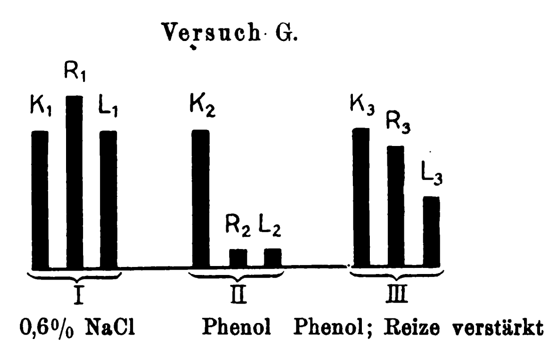


Abb. 11. Wirkung des Phenols. I = normaler Zustand; Probereizungen nach 10 Minuten langer Einwirkung der NaCl-Lösung. — II = nach Phenolwirkung (etwa 0,3%) während 10 Minuten: starke Abnahme der Reizbarkeit ($R^2 < R^1$) und der Leitungsfähigkeit ($L^2 < L^1$). — III = nach Phenolwirkung während 2 Stunden; die verstärkten elektrischen Reize gaben hohe Zuckungen sowohl in R-Strecke (vorhandene Erregbarkeit) als auch in L (vorhandenes Leitungsvermögen daselbst). — Die Kontrollzuckungen K^1 K^2 K^3 blieben unverändert.

3. Zu den oben angeführten Untersuchungen halte ich nicht für unwert noch folgende sichergestellte Ergebnisse, gewonnen nach derselben Methode, in aller Kürze hinzuzufügen.

a) Unter der Einwirkung des wässerigen Infusum aus Froschmuskeln nimmt die Reizbarkeit des Nerven stark zu; während die Leitungsfähigkeit fast unverändert blieb. Trotz der Waschung des Nerven mittels NaCl-Lösung erwies sich die Erregbarkeit noch während weiteren 30—40 Minuten ganz deutlich erhöht.

b) Defibriniertes unverdünntes Pferdeblut setzt die Reizbarkeit des Nerven sowie auch seine Leitungsfähigkeit herab; wird nun aber die Nervenstrecke R mit NaCl-Lösung abgespült, gewaschen, (während 5—10 Minuten), so nimmt die Reizbarkeit stark zu ja selbst im Vergleiche mit normalen Zuckungshöhen, natürlich bei derselben

Reizstärke. Was nun die Kontraktionen von L und K aus betrifft, so bleiben sie unverändert oder vermindert.

Das defibrinierte Vogelblut (mit NaCl-Lösung im Verhältnis 1 : 2 verdünnt) ruft eine ganz deutliche Zunahme der Reizbarkeit und Leitungsfähigkeit des Nerven hervor.

c) Liebigs Fleischextrakt (1 %, neutralisiert) verursacht auch eine sehr bedeutende Zunahme der Reizbarkeit des Nerven und gleichzeitig eine geringe Abnahme der Leitungsfähigkeit. Allerdings muß man dabei den hohen Gehalt an anorganischen Salzen nicht außer acht lassen.

d) Retardin oder Antikenotoxin Weichardts (von der chemischen Fabrik Kalle bezogen) neutralisiert oder schwach alkalisch, erhöht die Reizbarkeit und Leitungsfähigkeit des Nerven; die schwach alkalische Lösung wirkt etwas stärker. Wird nun die Konzentration erhöht, (etwa 20—25 Tropfen des Retardins auf 5 ccm der NaCl-Lösung), so tritt eine deutliche Herabsetzung ein.

Versuch E.

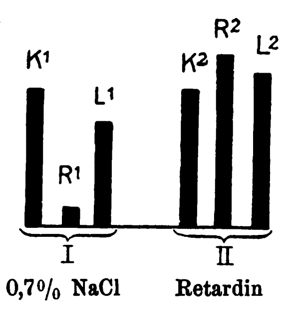


Abb. 12. Wirkung des Retardins oder Antikenotoxins (Weichardt). I = NaCl-Lösung (0,7 %); Probereiz in der Strecke R (s. Abb. 1) sehr schwach gewählt, daher die kleinen Zuckungen R^1. — II = nach der Retardinwirkung während 10 Minuten; eine sehr starke Zunahme der Reizbarkeit ($R^2 > R^1$); die Leitungsfähigkeit in der R-Strecke auch gesteigert ($L^2 > L^1$).

4. Notizen, die Wirkung einiger Substanzen auf den isolierten Froschmuskel (normal und kurarisiert) betreffend; Eintauchen des Muskels während 10—20 Minuten in die isotonische betreffende Lösung (im Ringer); Muskelreizung mit einzelnen maximalen und untermaximalen Induktionsschlägen bzw. mit faradischen Strömen; myographische Registrierung; Auswaschen in Ringerscher oder NaCl(0,7 %)-Lösung.

a) Lecithin (s. oben).

b) Cholin erhöht die Zuckungshöhe, z. B. von 10 mm auf 15 mm; von 16 mm auf 25 mm usw.

c) Neurin beeinflußt im entgegengesetzten Sinne — Kontraktionen des Muskels werden immer schwächer, z. B. normal 17 mm, nach Neurinwirkung nur 8 mm; normal 27 mm, nach Neurin 7 mm usw.

d) Indol gibt dasselbe: Zuckungshöhe normal 21 mm, nach Indol 7 mm; normal 33 mm, nach Indol nur 10 mm.

e) Skatol gibt auch Herabsetzung der Zuckungen, aber noch in stärkerem Grade, z. B. normal 12 mm, nach Skatol nur 1 mm; normal 27 mm, nach Skatol 13 mm; normal 19 mm, nach Skatol nur 1,5 mm usw.

Ergebnisse.

Durch die Versuche an Nervmuskelpräparaten vom Frosche mit genauer Reizung mittels einzelnen Induktionsschlägen stellte sich heraus, daß

1. unter der Einwirkung des Strychnins die Reizbarkeit des motorischen Nerven bedeutend erhöht wird;
2. im noch höheren Grade hat dasselbe Resultat die Einwirkung von Lecithin;
3. in erster Phase steigert Äthylalkohol die Reizbarkeit des Nerven; nachher aber wird sie stark herabgesetzt; durch Auswaschen mit physiologischer NaCl- (oder Ringer-)Lösung läßt sich eine Restitution erzielen;
4. die Bromide rufen eine Herabsetzung der Nervenerregbarkeit hervor und mitunter lassen sie nur unbedeutende oder fast keine Wiederherstellung zu;
5. was nun die Leitungsfähigkeit des Nerven unter denselben Bedingungen (Einwirkung der obengenannten Substanzen) betrifft, so geht ihre Veränderung nicht parallel der der Reizbarkeit vor sich, manchmal sogar in entgegengesetztem Sinne und überhaupt nicht so regelmäßig wie die der letzteren Funktion.

PS. Nach den von Dr. M. T. Friedmann in letzter Zeit in meinem Laboratorium ausgeführten Versuchen hat sich ergeben, daß die Widerstandskraft der lecithinierten Warmblüter (Meerschweinchen, Katze, Hund) gegenüber dem Sauerstoffmangel, der CO_2-, CO-, Chloroform- und Bromvergiftung im Vergleich mit derjenigen der nichtlecithinierten Kontrolltiere — ceteris paribus — viel erhöht ist. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß die Sauerstoffmangel- bzw. Vergiftungssymptome bei den lecithinierten Tieren später eintreten und schwächer ausgeprägt sind im Vergleich mit denjenigen der Kontrolltiere und daß die Wiederherstellung bei den ersteren viel schneller vor sich geht. Die Verabreichung von Lecithin geschah während mehrerer Tage vor dem Versuche subkutan.

XXXI.

Aus dem staatlichen Chemo-pharmazeutischen Forschungsinstitut; Abteilung für experimentelle Pathologie und Pharmakologie (Moskau).

Über die Extraktionsbedingungen von Adonis vernalis.

Von

O. Steppuhn und G. Pewsner.

(Mit 1 Kurve.)

(Eingegangen am 20. X. 1924).

Wenn wir noch weit davon entfernt sind zu behaupten, daß die Chemie der Digitalispflanze in allen Einzelheiten erschöpft ist, so ist gerade in den letzten zwei Dezennien vieles dafür getan worden, daß wir den galenischen wie auch den Patentpräparaten des Fingerhutes nicht blind gegenüberstehen. Einmal ist das allgemeine Verständnis für die Bedeutung der biologischen Auswertung gereift, anderseits sind auch die Auswertungsmethoden allgemeines Gut der pharmakologischen Laboratorien geworden. Gerade die biologische Methode hat es gestattet mit Umgehung der chemischen Individualisierung herzaktiver Glykoside die praktische Frage der Konstanz pharmakodynamischer Wirkung der galenischen Präparate zu entscheiden und ein Kriterium für die vorklinische Bewertung der Patentmittel zu finden. Wir wissen jetzt ganz genau, daß wir weder im Infus noch in der Digitalistinktur nach der nativen Gitalinfraktion der Pflanze zu suchen haben, daß auch das Digipuratum und seine Analoga dieses nicht enthalten können, daß anderseits das Digalen sicher kein Schmiedebergsches Digitoxin enthalten kann.

Es ist schon öfters betont worden, daß die offizinellen galenischen Präparate, die ja noch ihre große therapeutische Bedeutung zu bewahren haben, ausgewertet werden müssen, um den Zufällen abweichender Wirkungsstärke zu entgehen. Anderseits kann die Herstellungsweise dieser Präparate verbessert werden, wenn richtige Extraktionsbedingungen für die einzelnen Rohstoffe aufgefunden sind.

Die Herstellung der Galenika ist auf Empirie aufgebaut, die Vorschriften sind vielfach aus Überlieferungen aufgenommen und kaum durch entsprechende Versuche gekräftigt. So hat es sich gerade für die Digitalispflanze gezeigt, daß auch einjährige und kultivierte Exemplare und nicht nur D. purpurae, sondern auch ambigua verarbeitet werden können, daß die Konvallariatinktur auch aus getrocknetem Material hergestellt werden kann, und anderes mehr.

Alle diese Fragen: die besten Extraktionsbedingungen, die Einwirkung äußerer Faktoren (Wärme, Licht, Alkohol usw.) lassen sich ausgezeichnet durch die Anwendung der biologischen Kontrollauswertung jeder Fraktion, jeder Herstellungsphase entscheiden. Sind diese Gesichtspunkte in Betracht gezogen, so ist auch vieles für die Herstellung »gereinigter«, von Ballaststoffen und Nebenwirkungen freier Präparate gewonnen. Für diese handelt es sich ja, wenn man von der Isolierung chemischer Individuen aus der Pflanze absieht, um die Gewinnung optivalenter Extrakte, wobei die wirksamen Stoffe der Droge auch in das Extrakt im nativen Zustand gelangen (Glykotannoide des Digipuratums).

Dieses Prinzip der Reinigung von Ballaststoffen und von Stoffen, die unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen unter Beibehaltung der Nativität und Optivalenz, hat in Rußland zur Schaffung einer Reihe von Präparaten aus verschiedenen Rohdrogen geführt. Dieses hat große Vorarbeit unter Anwendung chemischer Methoden und gleichzeitiger Auswertung an biologischen Objekten verlangt. Über einige uns interessant erscheinende Erfahrungen mit der Herba Adonis vernalis, mag im folgenden berichtet werden.

Das Infus aus Adonis vernalis genießt in Rußland einen ganz besonderen Ruf. Man kann mit Sicherheit sagen, daß Adonis öfter verschrieben wird als Digitalis; erst vor kurzem wies v. Noorden[1]) darauf hin, daß Patienten seiner östlichen Praxis auf Adonis schworen und Digitalis nicht gern nehmen wollten. In Westeuropa, besonders auch in Deutschland scheinen die Dinge anders zu stehen, es mag vielleicht an ausgesprochener pharmako-dynamischer Inkonstanz der dort heimischen Pflanze liegen — wie sonst könnte man sich erklären, daß Krehl[2]) dann mit Adonis gute Resultate hatte, wenn seine russischen Patienten frische Präparate mitbrachten.

Anders wie durch zu schwache oder inkonstante Wirkung, oder zu ausgesprochene Nebenwirkungen (Reizung der Schleimhäute des

1) v. Noorden, Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 745.

2) Krehl, Die Erkrankung des Herzmuskels und die nervösen Herzkrankheiten, 3. Aufl., S. 264.

Magen-Darmtraktus) ist die Tatsache schwer zu erklären, daß die Adonisfrage, weder die Ärzte, noch die Pharmakologen in Deutschland zu interessieren schien — wenigstens bis zur allerjüngsten Zeit nicht. Während ausgewertete Digitalispräparate den deutschen pharmazeutischen Markt gerade zu überschwemmen drohen, ist erst vor kurzem, wie es scheint, das erste therapeutische Adonispräparat erschienen (Adonigen).

In Rußland liegt eine seit Jahrzehnten angesammelte klinische Literatur über Adonis vor, auf die einzugehen wir an dieser Stelle nicht die Möglichkeit haben. Es sei nur hervorgehoben, daß geringe Kumulierung, eine von der Herzwirkung unabhängige spezifische diuretische Wirkung, im Vergleich zur Digitalis, geringere Vaguswirkung und schließlich die sanfte Wirkung, die es gestattet, Adonis bei gespanntem Puls und ausgesprochenen Arythmien anstandslos zu verabreichen, gerühmt werden.

Pharmakologische Fragen, betreffs Adonis, sind aber auch in Rußland so gut wie nicht behandelt.

Was die Chemie der Pflanze anbetrifft, so sind auch da, trotz der gründlichen monographischen Arbeit von Fuckelmann[1]) die Akten sicherlich nicht abgeschlossen, worauf auch unsere Versuche einige Hinweise ergeben.

Es lag uns vor allen Dingen daran, festzustellen, bei welcher Extraktionsart der Droge man zu den besten Ausbeuten der Extrakte an Herzwertigkeit gelangt. Es wurde aus gut vorgetrockneter Mittelprobe der Droge eine 10%ige Tinktur mit 70° Äthylalkohol (Perkolation), eine ebensolche Tinktur mit Methylalkohol und ein 10%iges Soxhletextrakt mit absolutem Äthylalkohol hergestellt; außerdem wurde ein 5%iger Kaltwasserextrakt und die Wirkung von Alkohol und Erwärmen auf denselben untersucht, worüber genaueres aus dem Weiteren zu ersehen sein wird.

Die Herzwertigkeit pro 1 ccm der einzelnen Präparate wurde nach der bekannten Gottliebschen Einstundenmethode gemessen. Abgesehen davon, daß wir uns seit langen Jahren auf diese Methode eingearbeitet haben, schien sie uns im gegebenen Fall noch mehr Vorteile zu liefern, da die Besonderheiten der Herzwirkung in allen Phasen beobachtet werden konnten. Es wurden nur 30 g schwere männliche Temporarien des Oktoberfanges verwandt; die Auswertungen geschahen während der Wintermonate. Von Zeit zu Zeit wurde die

1) J. Fuckelmann, Beitr. zur Kenntnis der Bestandteile und Wirkungen Adonis vernalis. Rostock 1911.

Resistenz der Frösche mittelst eines Standartdigitalisextraktes kontrolliert. Die alkoholischen Extrakte wurden auf dem Wasserbade bei niedriger Temperatur eingedampft und mit Wasser derartig verdünnt, daß die zu injizierende Flüssigkeit nicht über 25 % Alkohol enthielt.

Die Injektion geschah in die Lymphsäcke der hinteren Extremitäliten; die Gesamtmenge überstieg nicht 1 ccm — in diesen Fällen wurde die Flüssigkeit auf beide Schenkel verteilt. Jede Dosis wurde mindestens bei 5 Fröschen geprüft.

Vorversuche hatten gezeigt, daß zwecks bequemerer Dosierung es vorteilhaft war, die 10 %igen Extrakte noch doppelt zu verdünnen; somit gelangten in allen Fällen, wo nicht besonders erwähnt, 5 %ige Extrakte zur Injektion. Bei Prüfung des methylalkoholischen Extraktes, wurde der Alkohol bei niedriger Temperatur beinahe bis zur Trockne abgedampft, mit etwas Äthylalkohol aufgenommen und mit Wasser so verdünnt, daß ein 5 %iger (auf die Rohdroge berechnet) Extrakt entstand. Die Auswertung ergab für alle drei alkoholischen Extrakte denselben Wert. Als geringste den systolischen Herzstillstand im Laufe einer Stunde hervorrufende Dosis, wurden 0,45 ccm des 5 %igen Extraktes bestimmt, somit erhielt 1 ccm etwa 4 FE.

Da die Perkolationstinktur mit kaltem Alkohol hergestellt, dagegen das Soxlethextrakt im Laufe von 6—8 Stunden im Sieden erhalten wurde, so ist anzunehmen, daß ein solches Erwärmen nichts von den herzaktiven Substanzen der Rohdroge zerstört, welche überhaupt mittelst Alkohol extrahierbar sind. Damit ist aber die Frage nach der möglichen Wirkung auch von kaltem Alkohol nicht beantwortet; wir wissen ja gerade, daß auch kalter Alkohol die native Gitalinfraktion des Fingerhutes zerstört. Darüber soll noch im weiteren ausführlich berichtet werden.

Daß bei allen drei Arten der Behandlung der Rohdroge mit Alkoholen — sich dieselben Werte ergeben, weist darauf hin, daß in allen drei Fällen die Extraktion erschöpfend war; es wäre schwer anzunehmen, daß der Übergang der aktiven Substanzen in den Alkohol zufällig in allen drei Fällen denselben Verteilungsgrad zwischen Droge und Lösungsmittel erreichte.

Was die Art der Wirkung der alkoholischen Extrakte auf das bloßgelegte Herz anbetrifft, so konnte in allen Fällen dasselbe Bild beobachtet werden: in den ersten 15—20 Minuten nach der Injektion tritt eine Verstärkung und Beschleunigung der Herzkontraktionen ein, danach eine allmähliche Verlangsamung des Rythmus, die übrigens

niemals so ausgesprochen ist wie bei Digitalis. Bei letalen Gaben werden die Herzkontraktionen immer schwächer, wonach bei wenig ausgesprochener Pulsverlangsamung der systolische Herzstillstand eintritt. Kurz vor dem Eintritt des Stillstandes sind peristaltische Ventrikelkontraktionen zu beobachten, welche übrigens niemals so zäh und so dauernd sind, wie bei Digitaliswirkung.

Bekanntlich war eine Gruppe der aktiven Fingerhutglykoside der Aufmerksamkeit der Forscher lange entgangen, weil diese Substanzen im nativen Zustand nur durch großen Überschuß kalten Wassers der Pflanze entzogen werden können.

E. Mayer (im Straubschen Institut) untersuchte kaltwässerige 5%ige Blätteraufgüsse der Digitalispflanze — durch diese Konzentration waren die vorteilhaftesten Bedingungen zum Übergang der Gitalinfraktion in das Wasser geschaffen, dabei wird die Pflanze etwa zur Hälfte an herzaktiven Substanzen erschöpft. Was die Adonispflanze anbetrifft, so ist es ganz unbekannt, welcher pharmakodynamisch gemessene Teil der Glykoside in Wasser übertritt, ob Alkohol und Erwärmen diesen Anteil irgendwie beeinflußt wie wir es vom Gitalin her kennen.

Durch 6 stündiges Schütteln einer 5%igen wässerigen Aufschwemmung der gut gepulverten Droge auf einer Schüttelmaschine erhielten wir ein ziemlich dunkelbraunes Extrakt — die Auswertung ergab pro 1 ccm 3 FE.

Vergleichen wir diesen Wert mit demjenigen alkoholischer Extrakte, so sehen wir, daß er um 25% kleiner ist. Entweder gelangen also nicht alle aktiven Glykoside die alkoholextrahierbar sind, in den wässerigen Auszug — dann muß der Rest im alkoholischen Extrakt des abgepreßten Blätterpulvers gefunden werden, oder es zerstört der Alkohol, oder löst überhaupt nicht einen Teil der Glykoside, so daß die gefundenen Werte der alkoholischen und wässerigen Extrakte sich auf ganz verschiedene Anteile der herzaktiven Substanzen beziehen — dann müssen wir durch Behandlung des wässerigen Extraktes mit Alkohol entweder eine Abschwächung der Wirkung, oder gar Ausfällung aktiver Substanzen aus dem wässerigen Extrakt beobachten.

Um festzustellen, ob Alkohol irgendwelche aktive Substanzen zerstört, wurde das Kaltwasserextrakt bei 36° C im hohen Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft, der Rest mit absolutem Alkohol auf das ursprüngliche Volumen gebracht und über Nacht stehen gelassen. Die Flüssigkeit blieb klar. Die Auswertung ergab dieselbe Zahl wie für das ursprüngliche Kaltwasserextrakt: 1 ccm = 3 FE.

Somit zerstört Alkohol keine aktiven Substanzen der Pflanze. Es lag die Vermutung nahe, daß das Wasser unter diesen Bedingungen nicht fähig ist, die Gesamtsumme der herzaktiven Substanzen zu extrahieren, welche durch Alkohol aufgenommen werden. Um dieses zu prüfen extrahierten wir mit absolutem Alkohol auf einem Soxlethapparat die vorerst mit kaltem Wasser behandelte, abgepreßte und im warmen Luftstrom nachgetrocknete Droge. Das wässerige und alkoholische Extrakt wurde einzeln ausgewertet. Die Wertbestimmung ergab für das wässerige Extrakt, wie in vorigen Versuchen: 1 ccm = 3 FE. Dagegen enthielt das alkoholische Extrakt überhaupt keine aktiven Substanzen. Dieser Versuch wurde mehrmals mit demselben Ergebnis wiederholt. Es sieht so aus, als ob wir hier vor einer ganz paradoxen Erscheinung stehen: zwei Lösungsmittel (Wasser und Alkohol) entziehen unter gewissen Bedingungen der H.-Adonis vernalis die Gesamtsumme der herzaktiven Glykoside, trotzdem wirkt das alkoholische Extrakt in derselben, auf die Droge berechneten, Konzentration etwa um 25% stärker. Es macht den Eindruck, als ob die Behandlung mit Alkohol die Wirkung irgendeines Teiles der aktiven Substanzen verstärke. Die Möglichkeit einer solchen Annahme trägt nichts Befremdendes in sich: wenn das Gitalin des Fingerhutes durch Alkoholbehandlung eine Schwächung der Wirkung um 30% erfährt, so kann in einem anderen Falle eine solche Alkoholbehandlung zur Verstärkung der Wirkung führen. Wir haben keine passendere Erklärung zur Hand. Ähnliche Unstimmigkeiten kennen wir übrigens auch von dem Digitalis her: so ergibt das absolut alkoholische Soxlethextrakt trotz langen Erwärmens und der damit sicher verbundenen Zerstörung und »Verharzung« der aktiven Stoffe die größte Ausbeute an Froscheinheiten und bei der erschöpfenden Behandlung der Blätter mit kaltem Wasser und dann im Soxleth erhält man nur 75% der direkten Soxhletausbeute[1]). Es mag ja auch sein, daß durch langes Erwärmen des absolutalkoholischen Digitalisextraktes Stoffe entstehen, die die Wirkung der aktiven Glykoside potenzieren.

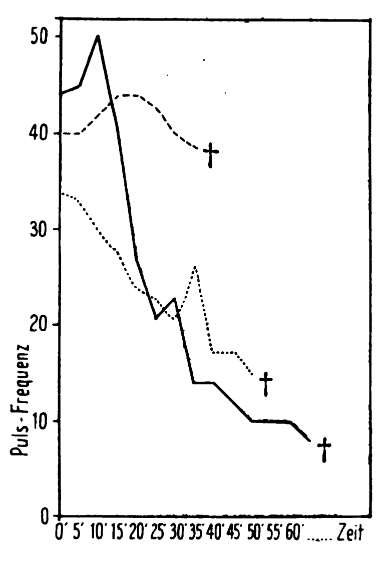
Im Zusammenhange mit der Frage über Art und Wirkungsintensität offizineller Adonisinfuse — der am meisten verbreiteten Anwendungsform dieses Mittels — war es von Wichtigkeit festzustellen, ob Erwärmen bis zu 100° irgendwie die Wirkung des Präparates beeinflußt. Dieses hat nicht nur theoretisches, sondern auch praktisches Interesse. Die pharmazeutische Praxis, wenigstens in Rußland, zeigt, daß faktisch die Infuse in den Apotheken äußerst ungleich-

---

1) G. Joachimoglu, Arch. f. exp. Path. und Pharm. Bd. 86, Hft. 5/6, S. 307.

mäßig bereitet werden. Das Wasser kann kühler und heißer sein, der Prozeß wird bald auf einem heißen Ofen durchgeführt, bald bei gewöhnlicher Temperatur und ohne Innehaltung bestimmter Zeiten.

Um die Einwirkung hoher Temperatur auf die Wirkung der Adonisglykoside zu studieren, wurde ein ausgewertetes Kaltwasserextrakt 10 Minuten lang im Wasserbade bei 100° erhitzt. Es fällt dabei ein Niederschlag aus (höchstwahrscheinlich Eiweißstoffe) der in Alkohol unlöslich, sich in Alkalien löst und unwirksam ist. Die abfiltrierte Flüssigkeit wurde ausgewertet. Es stellte sich heraus, daß der Wert dieses erhitzten Extraktes etwa um 10% niedriger lag, wie der des Kaltwasserextraktes. Interessant und bedeutsam scheint uns aber die Beobachtung, daß die Wirkungsart sich nach dem Erhitzen vollständig verändert und zwar nur in diesem Falle d. h. Erhitzen bei 100°; wenigstens trägt die Wirkung der heißen alkoholischen Extrakte nicht einen merklich anderen Charakter, wie die der Kaltwasserextrakte.



Kurve 1.

—— Pulskurve bei Einwirkung von 0,7 ccm eines 5%igen Kaltwasserextraktes (erhitzt).

- - - Pulskurve bei Einwirkung von 0,7 ccm eines 5%igen Kaltwasserextraktes (nicht erhitzt).

······ Pulskurve bei Einwirkung von 0,3 ccm eines 0,5%igen gereinigten Digitalisextraktes (»Diginorm R«).

† Systolischer Herzstillstand.

Vor allen Dingen hat man den Eindruck, daß nach Injektion des erwärmten Extraktes die Periode der beschleunigten Herzkontraktionen verkürzt wird, wonach eine ausgesprochene und progressierende Verlangsamung unter Verstärkung der Ventrikelkontraktionen eintritt, die bei letalen Dosen zum systolischen Stillstand führt. In allen Fällen wird eine sehr ausgesprochene und protrahierte Peristaltik beobachtet. Dies alles macht die Wirkung des erwärmten Extraktes dem Effekt der Digitalisglykoside ähnlich. Ganz anders ist der Wirkungscharakter des Kaltwasserextraktes; die Peristaltik ist kurz und nicht einmal Regel, der Herzstillstand tritt plötzlich bei wenig verlangsamtem Pulse ein. Kurve 1 zeigt vergleichsweise in einem typischen Fall die Wirkung des Kaltwasserextraktes, des erwärmten Extraktes und eines russischen Digitalispräparates »Diginorm R«.

Die Tabellen 1 und 2 illustrieren die Wirkung froschherzäquivalenter Gaben eines erwärmten und nichterwärmten Kaltwasser-

Tabelle 1.
Einwirkung des erhitzten Kaltwasserextraktes auf das Froschherz.

Froschnummer	Anfangspuls Frequenz	Dosis	Endpuls Frequenz
1	37	0,75	24
2	33	0,75	8
3	32	0,75	4
4	41	0,75	8
5	40	0,75	16
6	37	0,75	12
Im Mittel	36,6		12

Pulsverlangsamung in $^0/_0$ = 67.

Tabelle 2.
Einwirkung des Kaltwasserextraktes auf das Froschherz.

Froschnummer	Anfangspuls Frequenz	Dosis	Endpuls Frequenz
1	40	0,7	32
2	44	0,7	18
3	42	0,7	26
4	45	0,7	38
5	48	0,7	44
6	41	0,7	20
Im Mittel	43,3		29,6

Pulsverlangsamung in $^0/_0$ = 32.

extraktes. Da durch Erwärmung die Wirkung um etwa 10% abgeschwächt wird, so sind 0,75 ccm des erwärmten Extraktes 0,7 ccm des Kaltwasserextraktes gleichzusetzen. Dieses sind die kleinsten Gaben, die innerhalb 1 Stunde unter gegebenen Verhältnissen zum systolischen Herzstillstand führen.

Es sind die Mittelzahlen für Anfangs- und Endpuls berechnet. Man sieht, daß die Pulsverlangsamung in einem Falle 67% beträgt, im anderen Falle blos 32%.

Was die Froschherzwertigkeit von Herba-Adonis vernalis anbetrifft, so hatten wir bei Ausführung dieser Arbeit ein Muster in der Hand, welches in 1 g Rohdroge 40 FE. enthielt. Es war also schwächer, wie die russische Fol. Digitalis ambigua (1 g = 55 FE.). Wir hatten jedoch auch andere Proben in Arbeit, welche die Digitalis ambigua an Wertigkeit überboten. Bedenkt man, daß das Adonisinfus gegenüber Digitalisinfus um das 10fache konzentrierter verabreicht wird (wenigstens in Rußland), so muß wieder daran erinnert werden, daß die Froschauswertung nur den Vergleich gleicher Präparate gestattet, aber keine therapeutischen Hinweise zum Vergleich verschiedener Herzmittel gibt.

Zusammenfassung.

1. Soxhletextraktion mit absolutem Äthylalkohol und Perkolation mit gewöhnlichem Äthyl- und Methylalkohol von Herba-Adonis vernalis gibt gleiche Werte und ist erschöpfend.

2. Längere Extraktion mit 20facher Menge kalten Wassers ist erschöpfend.

3. Längeres Bearbeiten der Droge mit Alkohol führt nicht nur zu einer Abschwächung, sondern zu einer Erhöhung der Froschherzwertigkeit.

4. Erwärmen des Kaltwasserextraktes schwächt seine Wirkung ab; qualitativ wird dadurch die Wirkungsart modifiziert, indem ein digitalisartiger Wirkungscharakter hervortritt.

XXXII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Rostock.

Die Verkürzung der Refraktärperiode am Froschherzen nach Insulin.

Von

Prof. Ernst Frey.

(Mit 1 Kurve.)

(Eingegangen am 22. XII. 1924.)

Über die Wirkungen des Insulins auf den Stoffwechsel sind die Ansichten noch nicht geklärt. Sicher ist, daß eine beschleunigte Verbrennung des Zuckers (Grafe[1]) vorliegt und wohl auch eine Begünstigung des Glykogenaufbaues. Da diese beiden Vorgänge als gekoppelte Reaktionen im Muskel gleichzeitig miteinander verlaufen, wie Meyerhof[2]) nachwies, so erscheint mir für unsere Betrachtungen am Herzen das Schema von Brugsch[3]), der ähnliche Prozesse für die Leber annimmt, recht geeignet.

Beide Wirkungen des Insulins, die Förderung der Zuckerverbrennung und die Beschleunigung des Aufbaues des Glykogens müßten nun am Herzen Erscheinungen hervorrufen, wie ich sie früher theoretisch[4]) durch Verfolgen der Reaktionsgeschwindigkeit von Prozessen ableitete, welche Meyerhof[2]) inzwischen in ihren einzelnen Phasen klargelegt hat. Es würde danach auf die Einwirkung von Insulin hin die am Beginn der Zuckung entstehende Milchsäure schnell

1) Grave, Was wissen wir bis jetzt über den Mechanismus der Insulinwirkung? Dtsch. med. Wochenschr. 1924, S. 489.

2) Meyerhof, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1920: Bd. 182, S. 232; Bd. 188, S. 284; Bd. 185, S. 11; 1921: Bd. 188, S. 114; Bd. 191, S. 128.

3) Brugsch, Zur Theorie der Insulinwirkung. Dtsch. med. Wochenschr. 1924, S. 491.

4) Ernst Frey, Ein Versuch, den Verlauf der Kontraktion am Herzen und Muskel auf Stoffwechselvorgänge zurückzuführen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1920, Bd. 184, S. 157.

wieder verschwinden, teils weil sie beschleunigt verbrannt würde, teils weil sie — wohl infolge der schnellen Verbrennung eines Teils der entstandenen Milchsäure — wieder zu Zucker, zu Laktacidogen oder zu Glykogen aufgebaut würde. Verschwindet aber die auf einen Reiz hin entstehende Milchsäure sehr schnell wieder, so entwickelt sich die Formveränderung des Muskels durch Quellung nur unvollkommen, d. h. die Pulse werden kleiner. Andererseits ist die Refraktärzeit verkürzt, weil sehr bald nach Beginn der Zuckung schon wieder genügend Betriebssubstanz wiederaufgebaut ist, welche sich auf einen Reiz hin zersetzen kann. Dieses beschleunigte Bereitstellen der Milchsäuremuttersubstanz zeigt sich am Herzen auch darin, daß ein schnell der Systole folgender Reiz schon so große Mengen dieser potentiellen Energie vorfindet, daß daraus eine abnorm große Extrasystole resultiert, die sich höher erhebt, als die normale Zuckung, d. h. es kommt zur Superposition einer Extrasystole auf die normale Kontraktion. Ferner gelingt es bei beschleunigtem Aufbau der Milchsäuremuttersubstanz eine Extrasystole zwischen die normalen Pulse zu interpolieren, ohne daß es zu einer kompensatorischen Pause kommt. Ja, es kann vorkommen, daß sich auch noch die der Extrasystole ohne Pause folgende erste normale Zuckung, von einem höheren Fußpunkt ausgehend, höher erhebt, als eine normale Verkürzung also ebenfalls superponiert. Alle diese Erscheinungen habe ich nach deacetyliertem Helleborein[1]) beschrieben und abgebildet. Sie sind alle die Folgen des beschleunigten Aufbaues der Milchsäure zur Milchsäuremuttersubstanz, verbunden mit einer beschleunigten Verbrennung eines Teiles der Milchsäure, der die Energie für die Synthese des anderen Teiles der Milchsäure liefert.

Es wäre also zu erwarten, daß sich am Herzen nach Insulin, wenn ihm eine solche Stoffwechselwirkung zukommt, die eben beschriebenen Erscheinungen zeigen würden: Verkleinerung der Pulse, Abkürzung der Refraktärzeit, Superposition der Extrasystole und Wegfall der kompensatorischen Pause. Dies ist in der Tat der Fall.

So gut sich also die Befunde in diese Vorstellungen einfügen, so darf andererseits daraus nicht ein Beweis für die eine oder andere Theorie der Insulinwirkung abgeleitet werden; denn es gibt eine Menge von Umständen, welche ähnliche Erscheinungen am Herzen hervorrufen, wie z. B. das oben erwähnte deacetylierte Helleborein, jede Vagusreizung, die sog. Treppenbedingungen; ja schon die Ab-

---

1) Ernst Frey, Die Wirkung des deacetylierten Helleboreins auf das Froschherz. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. 1923, Bd. 22, Hft. 1.

kühlung des Herzens führt zu Superposition der Extrasystolen[1]). Es kommt natürlich bei allen solchen Wirkungen eine Änderung des Stoffwechsels in dem angeführten Sinne zustande, aber aus dem Bruttoeffekt am Herzen lassen sich keine Schlüsse auf die Einzelheiten der Stoffwechseländerung ziehen.

Die Versuche wurden im Sommer an Eskulenten vorgenommen. Das Herz von Winterfröschen scheint weniger empfindlich gegenüber Insulin zu sein. Die Herzen schlugen an einer Straubschen Kanüle. Als Elektroden dienten die Herzklammer an der Spitze und ein in die Flüssigkeit tauchender Draht. Die Stärke der Öffnungsinduktionsschläge blieb während des Versuches die gleiche. Die Dauer der refraktären Periode wurde auf der Kurve vom Beginn der letzten Systolen bis zur Öffnung des elektrischen Signals, das im primären Stromkreis lag, in Millimeter ausgemessen. Als Insulinpräparat fand Insulin Brand Verwendung, das 20 Einheiten in Kubikzentimeter hatte. Es war, wie der Geruch lehrte, mit Phenol versetzt; daher wurde es vor dem Versuch dreimal ausgeäthert und dann einige Stunden in mäßiger Wärme stehen gelassen; diese Versuchsflüssigkeit wurde jedesmal frisch hergestellt. Dann wurden Verdünnungen mit Ringerlösung bereitet, die jedesmal ungefähr den halben Herzinhalt ersetzten. (Zur Kontrolle wurde Ringerlösung mit 1 % Phenol versetzt, dreimal ausgeäthert, und ebenfalls in der Wärme stehen gelassen; sie war wirkungslos.)

Insulin 1 : 50. Die Pulse werden sehr wenig beeinflußt nach Zahl und Größe. Auch die Refraktärzeit bleibt zunächst gleich; erst nach mehreren Gaben wird sie verkürzt; sie lag z. B. (Versuch vom 8. VIII. 1924) anfänglich zwischen $^3/_4$ mm (negativ) und 1 mm (positiv) bei einer Pulshöhe von 7 mm, nach zweimaliger Gabe von Insulin zum Schluß unter $^1/_2$ mm (positiv) bei einer Pulshöhe von 6 mm; aber schon vorher fiel die kompensatorische Pause aus, und die Extrasystole superponierte etwas. Aber es können auch die Verhältnisse zeitlich anders liegen: erst Verkürzung der refraktären Periode ohne Superposition. (Versuch vom 6. VIII. 1924.)

Insulin 1 : 25. Hier fällt die Beeinflussung deutlicher aus, es werden die Pulse meist schneller und niedriger, am meisten sofort nach der Eingabe. So nimmt die Refraktärzeit, die normalerweise (Versuch vom 6. VIII. 1924) für den angewandten Reiz zwischen $1^1/_2$ mm (negativ) und 2 mm (positiv) lag, nach der ersten Eingabe deutlich ab, wird schon bei 1 mm positiv, während die Pulshöhe von 11 auf 10 mm abnimmt. Nach mehreren Eingaben werden die Pulse recht klein, und die Refraktärzeit wird am Schluß des Versuches wieder länger, ein Zeichen, daß hier eine Schädigung, ganz allgemein gesprochen, Platz greift. Man sieht hier den

---

1) Ernst Frey, Superposition der Zuckungen und Tetanus am Froschherzen durch Abkühlung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1920, Bd. 87, S. 201.

Unterschied zwischen der Verkleinerung der Pulshöhe durch Beschleunigung des Aufbaues der Betriebssubstanz und einer andersartigen inotropen Wirkung, z. B. durch Verringerung der bereitgestellten Betriebssubstanz oder durch Beeinträchtigung der Quellung: in den beiden letzten Beispielen muß die Refraktärzeit verlängert sein und die Höhe der Extrasystolen wie die der normalen klein sein; nur im ersten Fall kommt es zur Verkürzung der Refraktärzeit und zu Superposition. Im übrigen führt jede Verkleinerung der Pulse zur Verkürzung der Refraktärzeit, weil eine kleine Systole weniger Abbauprodukte hinterläßt als eine große, die den Wiederaufbau der Betriebssubstanz hemmen[1]), aber Verkleinerung der Pulshöhe an sich führt nicht zur Superposition.

Insulin 1 : 10. Bei dieser Konzentration sind die Erscheinungen sehr auffällig. Die Pulse nehmen beispielsweise (Versuch vom 24. VII. 1924) von 16 mm auf 9 mm — 4 Minuten nach der Eingabe — ab, während die Refraktärzeit sich von 2—$2^1/_2$ auf $1^1/_2$ mm verkürzt und deutliche Superpositionen der Extrasystolen sich zeigen, wenigstens derjenigen, welche schnell einer normalen Kontraktion folgen. 9 Minuten nach der Eingabe ist die Pulshöhe wieder auf 13 mm gestiegen, die Verkürzung aber bleibt. 34 Minuten nach der zweiten Eingabe, die 10 Minuten nach der ersten erfolgte, beträgt die Pulshöhe 14 mm (gegen 16 mm normal), die Refraktärzeit ist von 2—$2^1/_2$ auf $1^1/_2$ mm gesunken, die Pulszahl von 32 (normal) auf 34 gestiegen. Dabei übertrifft die Höhe der Extrasystolen das Niveau der normalen, und die schnell der Systole folgenden Extrasystolen führen zu keiner kompensatorischen Pause mehr. Kurz nach Beibringung von solch konzentrierten Lösungen werden die Pulse recht klein, ja, es kann zu Stillständen des Herzens kommen, von denen sich der Herzschlag erst allmählich wieder erholt. Dann treten die Erscheinungen deutlich auf, kleine Pulse, Verkürzung der Refraktärzeit und Superposition.

Insulin unverdünnt. Sofort nach Eingabe von unverdünntem Insulin steht das Herz still, und zwar manchmal bei einer Neigung zu systolischer Verkürzung, was wohl soviel bedeutet, als daß die Vorgänge, die zur Erschlaffung und zum Wiederaufbau der Betriebssubstanz führen, gestört sind.

Insulin nach Atropin. Diese Erscheinungen, die Verkleinerung der Pulse, die Verkürzung der Refraktärzeit, die Möglichkeit der Superposition von Extrasystolen auf die vorherige normale Systole, finden sich sämtlich auch nach Vagusreizung. Es fragt sich also, ob sie auch in unserem Falle auf einen Reizzustand des Vagus beruhen. Dagegen spricht, daß nach Insulin die Pulse gleichzeitig mit der Verkleinerung schneller werden. Außerdem lassen sich auch am atropinisierten Herzen die gleichen Beobachtungen nach Insulin machen wie ohne Atropin.

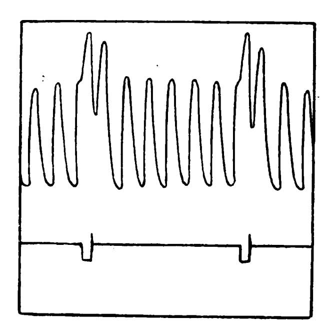
1) Ernst Frey, Die Wirkung des Strychnins auf die Refraktärperiode und die Überleitungszeit am Froschherzen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1920, Bd. 87, S. 377,

Versuchsbeispiel vom 22. VII. 1924.

Rana esculenta. Herz an Straubscher Kanüle. Rollenabstand während des Versuches konstant, die Schließungsschläge sind abgeblendet.

Zeit in Minuten	Puls-zahl	Puls-höhe in mm	Refraktärzeit nach Beginn der Systole in mm	Bemerkungen
0	32	16	$1^1/_2$ (—); $2^1/_2$ (+); 3 (+); $2^3/_4$ (+); $^1/_2$ (—); 2 (—); 3 (+); $2^1/_2$ (+); $3^1/_4$ (+); 3 (+); 2 (—); $^1/_2$ (—); $2^1/_2$ (+); $3^1/_4$ (+).	Also Refraktärzeit: 2 (—); $2^1/_2$ (+).
3	—	—	—	Insulin 1 : 10.
4	35	7	—	—
6	34	8	—	—
7	33	9	—	—
8	—	—	$1^1/_2$ (+); $1^1/_2$ (+); 2 (+); 3 (+); $2^1/_2$ (+); 2 (+); $1^1/_2$ (—); $1^1/_2$ (—); 2 (+); $3^1/_2$ (+); $3^1/_2$ (+); $3^1/_2$ (+).	Also Refraktärzeit: $1^1/_2$ (±). Superposition.
12	39	13	$1^1/_2$ (—); $1^1/_2$ (—); 3 (+), 2 (+); $1^1/_2$ (—); 2 (+); 2 (+); 2 (+); $2^1/_2$ (+); 3 (+); 3 (+); $1^1/_2$ (+); $2^1/_2$ (+); $2^1/_2$ (+); $1^1/_2$ (—); $1^1/_2$ (+).	Also Refraktärzeit: $1^1/_2$ (±). Häufig Superposition.
13	—	—	—	Insulin 1 : 10.
24	27	3	—	—
27	—	—	$1^1/_2$ (+); $1^1/_2$ (—); $^1/_4$ (—); $1^1/_2$ (+).	Also Refraktärzeit: $1^1/_2$ (±).
48	34	14	2 (+); 2 (+); 2 (+); $2^1/_2$ (+); $2^1/_2$ (+); $1^1/_2$ (—); $^1/_2$ (—); 2 (+); $1^1/_2$ (+); $2^1/_2$ (+).	Also Refraktärzeit: $1^1/_2$ (±). Superposition, manchmal ohne kompensatorische Pause; in letzterem Falle superponiert manchmal auch noch die nächste normale Systole.
63	38	13	2 (+), 2 (+); 2 (+); $2^1/_2$ (+); $2^1/_2$ (+); $2^1/_2$ (+); $1^1/_2$ (+); $1^1/_2$ (+); $1^1/_2$ (+); $2^1/_2$ (+); $2^1/_2$ (+); $2^1/_2$ (+); 3 (+).	Also Refraktärzeit: $1^1/_2$ (+). Alle Extrasystolen superponieren, häufig ohne kompensatorische Pause.
65	—	—	—	Insulin 1 : 10. Bald darauf Pulse klein.

Zeit in Minuten	Puls-zahl	Puls-höhe in mm	Refraktärzeit nach Beginn der Systole in mm	Bemerkungen
83	41	11	1 (—); $1^1/_2$ (+); 2 (+); 1 (—); $1^1/_2$ (+); 2 (+); 1 (—); 2 (+); $2^1/_2$ (+); $2^1/_2$ (+); 2 (+); 3 (+); 3 (+); 2 (+); $1^1/_2$ (+); $1^1/_2$ (+); 1 (—); $1^1/_2$ (+); 3 (+).	Also Refraktärzeit: $1^1/_2$ (+). Alle Extrasystolen superponieren. Kompensatorische Pause vorhanden.



Kurve 1. Sowohl die Extrasystole wie auch die ihr ohne Pause folgende normale Kontraktion erhebt sich über die sonstigen Gipfelpunkte.

Zusammenfassung.

Die Vermutung, daß sich am Herzen nach Insulin Erscheinungen zeigen müssen, wie sie einer schnelleren Verbrennung der Milchsäure und einem beschleunigten Aufbau der Milchsäure zur Betriebssubstanz entsprechen, hat sich bestätigt: es kommt zu kleineren Pulsen, zu einer Verkürzung der Refraktärzeit des Herzens, zu einer Superposition von Extrasystolen auf die vorhergehende normale Systole und zum Wegfall der kompensatorischen Pause. Dies ist auch nach Atropinisierung des Herzens der Fall.

XXXIII.

Aus dem Institut für Hochgebirgsphysiologie und Tuberkuloseforschung zu Davos und dem Pharmakologischen Institut der Universität Breslau.

Narkosestudien im Hochgebirge.

Von

Dr. **Erich Hesse.**

(Mit 1 Abbildung.)

(Eingegangen am 18. XII. 1924.)

Während wir über den Ablauf physiologischer Vorgänge im Hochgebirge dank der klassischen Untersuchungen von Mosso, Zuntz, Loewy[1]) u. a. gut unterrichtet sind, ist der Einfluß des Höhenklimas auf pharmakologische Reaktionen überhaupt noch nicht studiert worden. Der Versuch, in dieser Richtung Material zu sammeln, erscheint aber um so aussichtsreicher, als wir bereits aus der normalen Hochgebirgsphysiologie wissen, daß bestimmte gesetzmäßige Änderungen des Stoffwechsels, Umstimmungen nervöser Zentren u. a. m. in entsprechender Höhenlage eintreten.

Unsere Absicht, den Verlauf der Narkose im Hochgebirge näher zu untersuchen, ging von der Überlegung aus, daß vielleicht mit zunehmender Luftverdünnung die Aufnahme bzw. Abgabe flüchtiger Narkotika eine Verschiebung erfahren müsse, und zwar in dem Sinne, daß die Aufnahme des Narkotikums erschwert, seine Abgabe aber erleichtert würde. Andererseits besitzen die Erythrocyten für bestimmte Narkotika (Bromäthyl, Chloroform) ein starkes Bindungsvermögen; und es war damit zu rechnen, daß die in bestimmten Höhenlagen erheblich vermehrten roten Blutkörperchen auch mehr Narkotikum adsorbierten, und daß deswegen in der Höhe eine andere Narkotikummenge als in der Tiefebene zum vollen Effekt nötig würde. Der dritte Faktor schließlich, der den Ablauf der Narkose im Hochgebirge entscheidend beeinflussen konnte, war die

1) Zuntz, Loewy, Müller und Caspar, Höhenklima und Bergwanderungen, 1. Aufl. Berlin 1906.

Erregbarkeitssteigerung des Nervensystems bei Sauerstoffmangel; wissen wir doch aus den Untersuchungen von Osterwald[1]), daß Sauerstoffmangel z. B. die Strychninkrämpfe an Meerschweinchen fördert, Sauerstoffüberschuß aber sie herabsetzt.

Diese eben erwähnten Überlegungen waren bestimmend für die Ausführung einer Reihe von Versuchen in Breslau (112 m), Davos (1559 m) und auf Muottas Muraigl (2459 m)[2]). Als Inhalationsnarkotika wählten wir das Bromoform, $CHBr_3$, und das Bromäthyl, C_2H_5Br, und zwar deswegen, weil diese Substanzen in einfacher Weise im Blut quantitativ meßbar sind. Von einer Verwendung des Chloroforms haben wir abgesehen. Seine quantitative Bestimmung (s. Schmiedeberg[3]) und Pohl[4])) ist nach eigener Erfahrung zwar exakt, aber zu langwierig.

Für die erwähnten Narkotika gelten nun nach Leuze[5]) bestimmte Verteilungsgesetze im Blut. Während nämlich das Bromäthyl ebenso wie das Chloroform vorwiegend in den Erythrocyten gelöst ist, findet man das Bromoform zum größeren Teil im Plasma. Und da aus den Untersuchungen von van Dessel[6]) hervorgeht, daß der Lipoidgehalt der Blutkörperchen von dem des Plasmas nicht erheblich abweicht, vielmehr das Plasma öfters mehr Lipoidsubstanzen enthält als die Erythrocyten, scheint für die Verteilung der Narkotika im Blut ihre Lipoidlöslichkeit nicht ausschlaggebend zu sein.

Methodik.

Als Versuchstiere verwendeten wir ausschließlich Hunde. Die Hunde atmeten durch eine Trachealkanüle, die mit zwei bzw. drei Ventilflaschen verbunden war. Eine der Inspirationsflaschen wurde in der Regel mit 10—20 ccm Bromäthyl oder 5 ccm Bromoform beschickt, während an das Exspirationsventil eine verläßliche Gasuhr angeschlossen war (Schema der Versuchsanordnung s. Abb. 1). Am Ende des Versuches wurde der in der Vorlage übriggebliebene Rest des Narkotikums zurückgemessen und an der Gasuhr das verbrauchte Luftvolumen abgelesen. Dann berechnet man die durchschnittliche molare Narkotikumkonzentration, die während des Versuches in der Inspirationsluft herrschte, folgendermaßen:

---

1) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1900, Bd. 44, S. 451.

2) Dem Vorstande des Institutes für Hochgebirgsphysiologie zu Davos möchte ich auch an dieser Stelle für die freundliche Aufnahme und Herrn Prof. A. Loewy insbesonders für die vielseitige Förderung ergebensten Dank aussprechen.

3) Arch. d. Heilkunde 1867, S. 273.

4) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1891, Bd. 28, S. 239.

5) Ebenda 1922, Bd. 95, S. 145.

6) Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérapie 1923, Bd. 27, S. 1.

Beispiel:

Verbraucht: 5,0 ccm Bromäthyl = 7,35 g (spezifisches Gewicht von Bromäthyl 1,47).
Veratmet: 37,8 l Luft.

Unter der Einheit der molaren Bromäthylkonzentration versteht man das Verhältnis von Menge des Narkotikums in Gramm dividiert durch das Molekulargewicht in 1 l Luft. In unserem Beispiel sind 7,35 g Bromäthyl in 37,8 l Luft gelöst worden, d. h. also in 1 l Luft 0,1944 g Bromäthyl. Die molare Narkotikumkonzentration beträgt somit $\frac{1 \cdot 0{,}1944}{109}$ Mol $= {}^{1,78}/_{1000}$ Mol. Der Fehler der Zurückmessung des Bromäthyls aus der Vorlage ist im Höchstfalle — 0,2 ccm, was in dem erwähnten Beispiel ${}^{0,07}/_{1000}$ Mol entsprechen würde. Er ist aber praktisch bedeutungslos, weil unsere Ergebnisse weitaus größere Ausschläge lieferten.

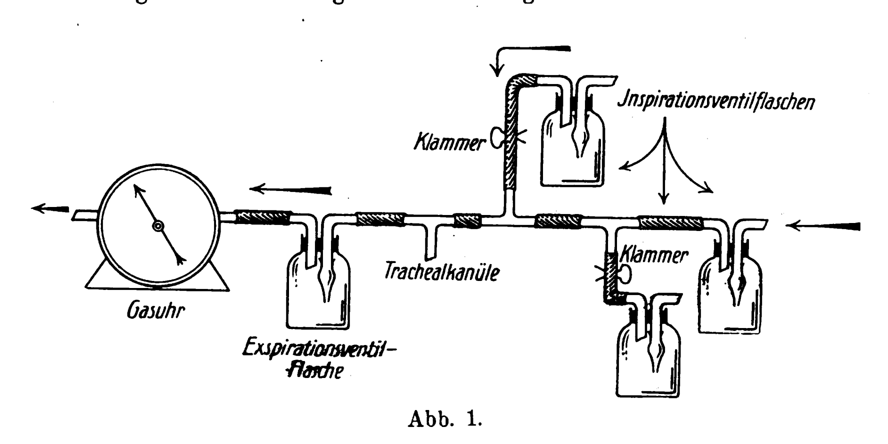


Abb. 1.

Die Blutproben entnahmen wir direkt aus der Karotis in evakuierte Druckflaschen, die nach den Angaben von Leuze[1]) mit 20 ccm 10%iger alkoholischer Kalilauge beschickt waren. Nach Öffnen der Arterienklemme und des Glashahnes der Flasche läßt man das Blut in gewünschter Menge einströmen. Es genügen 15—30 g Blut zu einer Analyse. Die Druckflaschen bleiben nun im Brutofen bei 40° C stehen. Nach 3—4 Tagen, während welcher der Inhalt der Flaschen wiederholt gut durchgeschüttelt wird, ist die Umsetzung des Bromäthyls bzw. Bromoforms in Bromalkali erfolgt. Der Gehalt an letzterem wird nun kolorimetrisch nach Denigès und Chelle[2]) ermittelt. Ich habe diese Methode schon früher[3]) benutzt und mich von ihrer Brauchbarkeit wiederholt überzeugt.

1) a. a. O.
2) Cpt. rend. 1912, Bd. 155, S. 1010. Zitiert Chem. Zentralbl. 1913, Bd. 1, S. 127.
3) Hesse, Über die Cyanamidwirkung. II. Mitteilung. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1922, Bd. 26, S. 346.

Sie beruht auf dem Prinzip, durch Kaliumchromat in schwefelsaurer Lösung das Brom freizumachen und es durch ein Fuchsinreagenz zu Bromfuchsin zu binden. Letzteres hat eine intensiv violette Farbe, ist quantitativ durch Chloroform ausschüttelbar und kann mit bekannten Brommengen kolorimetrisch verglichen werden. Wichtig ist, daß aus der Standardlösung wie aus der zu untersuchenden das Brom gleichzeitig freigemacht wird, weil die violette Färbung des Chloroforms allmählich abblaßt, und dann die Bestimmungen ungenau werden. Es sind daher eine Reihe von Vorproben notwendig, um sich über den ungefähren Gehalt der zu untersuchenden Lösung an Brom zu orientieren.

Darstellung des Reagenz.

100 ccm 5%iges SO_4H_2 werden mit 10 ccm 1‰iger Fuchsinlösung (Grübler) versetzt. Die Mischung entfärbt sich im Laufe 1 Stunde.

Nachweis geringer Br-Mengen neben viel Chlor.

Man nimmt je 5 ccm wässeriger Versuchslösung, fügt 0,2 ccm HCl (spezifisches Gewicht 1,18) und 1 ccm konzentrierte SO_4H_2 hinzu, schüttelt gut um und kühlt die Eprouvette an der Wasserleitung. Alsdann setzt man 1 ccm Reagenz, 0,4 ccm 10%ige K_2CrO_4-Lösung und 2 ccm Chloroform hinzu und schüttelt lebhaft 2 Minuten lang.

Die Veraschung des Blutes geschieht zunächst nach seiner Trocknung auf dem Wasserbade ohne Zusatz, sodann unter portionenweisem Hinzufügen von Natriumsuperoxyd. Der Rückstand wird eventuell mit Wasser aufgenommen, letzteres verjagt und erneut kurz geglüht. Den verbleibenden, fast farblosen Rest löst man schließlich in verdünnter Salzsäure, filtriert und kolorimetriert gegen bekannte NaBr-Lösungen. Nur diejenigen Zahlen für Bromäthyl bzw. Bromoform, die berechnet auf 100 g Blut um 0,01 g differieren und somit außerhalb der Fehlergrenge der Methodik fallen, haben wir in Rechnung gezogen.

Wir geben in nachstehenden Tabellen 1 und 2 unsere Erfahrungen über die Bromäthyl- bzw. Bromoformnarkose in den verschiedenen Höhenlagen wieder. Da wir keine gleichmäßig zusammengesetzten Narkotikum-Luftgemische verwendeten, war die Verdunstung des Narkotikums abhängig von der Umgebungstemperatur und der jeweiligen Atmung der Tiere. Letztere ist aber bei den einzelnen Hunden sehr verschieden und wird noch durch das mehr oder weniger ausgeprägte Exzitationsstadium so beeinflußt, daß niemals die molare Narkotikumkonzentration, bei der der Versuch stattfand, vorausgesehen werden konnte. Dieser Mangel der Versuchsanordnung, der in äußeren Umständen begründet lag — wir mußten uns mit den einfachsten Mitteln begnügen — wurde durch größere Versuchsreihen ersetzt. Letztere insgesamt gaben dann einen Überblick über den Ablauf der Narkose in den verschiedenen Höhenlagen.

Tabelle I.

Versuchsort. Höhenlage über dem Meeresspiegel	Nr.	Gewicht des Hundes in kg	Zimmertemperatur in °C	Luftdruck in mm Hg	Molare Bromäthylkonzentration in der Inspirationsluft in $^1/_{1000}$ Mol im Liter	Narkoseeffekt	Durchschnittliches Atemvolumen während der Narkotikuminhalation in l pro Min.	Verbrauchtes Bromäthyl insgesamt in g	Bromäthyl in 100 g Blut nach Beendigung der Narkotikuminhalation in g	Bemerkungen
Breslau 112 m	1	13,8	17,5	751	0,96	nach 8 Minuten keine Narkose	31,6	26,46	0,021	2 Inspirationsventile zur Verdünnung des Bromäthyldampfes.
	2	3,2	15	753	1,40	nach 12 Minuten keine Narkose	6,97	12,79	0,039	3 Inspirationsventile.
	3	7,0	17	756	1,43	nach 10 Min. Narkose	7,0	10,88	—	2 Inspirationsventile. Narkotikumvorlage unter Eiskühlung.
	4	3,4	17,5	751	1,78	» 6 » »	6,3	7,35	0,047	2 Inspirationsventile.
	5	5,9	15	767	1,84	» 4 » »	5,9	4,7	0,062	—
	6	5,9	15	767	1,99	» 4 » »	7,3	6,32	0,057	—
	7	7,0	18	755	2,19	» 3 » »	9,8	7,06	0,048	—
	8	3,2	15	753	2,52	» 3 » »	7,5	6,17	—	—
	9	7,0	17	756	2,73	» $2^1/_2$ » »	4,5	3,38	0,081	—
	10	7,0	14	756	3,52	» $1^1/_2$ » »	6,1	3,53	0,063	—
	11	7,0	18	755	—	» 2 » »	—	4,85	0,062	—
Davos 1559 m	12	24,0	13	631	1,02	nach 16 Minuten keine Narkose	7,6	14,7	0,047	1 Inspirationsventil.
	13	24,0	13	631	—	nach 29 Minuten keine Narkose	—	29,4!	—	1 »
	14	12,0	10	635	—	nach 6 Min. Narkose	—	11,76	0,064	1 »
Muottas Muraigl 2459 m	15	15,0	14	549	2,93	nach 16 Minuten keine Narkose	2,01	10,29	0,064	1 Inspirationsventil.
	16	15,0	14	549	4,81	nach 10 Min. Narkose	1,54	8,09	—	Narkotikumvorlage im Wasserbad von 30° C. 1 Inspirationsventil.
	17	15,0	14	549	19,4	» 2 » »	1,9	8,09	0,094	Narkotikumverlage im Wasserbad von 50° C.
	18	15,0	14	549	36,8	» $1^1/_2$ » »	0,9	5,29	0,114	Narkotikumvorlage im kochenden Wasserbad (etwa 90 bis 92° C).

Tabelle 2.

Versuchsort. Höhenlage über dem Meeresspiegel	Nr.	Gewicht des Hundes in kg	Zimmertemperatur in ° C	Luftdruck in mmHg	Molare Bromoformkonzentration in der Inspirationsluft in $^{1}/_{1000}$ Mol im Liter	Narkoseeffekt	Durchschnittliches Atemvolumen während der Narkotikuminhalation in l pro Min.	Verbrauchtes Bromoform insgesamt in g	Bromoform in 100 g Blut nach Beendigung der Narkotikuminhalation in g	Bemerkungen
Breslau 112 m	1	8,0	14	760	0,04	nach 30 Minuten keine Narkose	9,3	3,17	0,030	—
	2	8,2	16,5	757	0,08	nach 30 Minuten keine Narkose	4,08	2,31	0,017	—
	3	6,7	15	762	0,08	nach 31 Minuten keine Narkose	1,8	1,15	0,024	—
	4	8,0	15	759	0,08	nach 35 Min. Narkose	4,2	3,03	—	Narkotikumvorlage im Wasserbade von 32° C.
	5	7,2	19	757	0,08	» 21 » »	2,8	1,15	0,037	—
	6	6,7	17	762	0,10	» 25 » »	1,4	0,87	0,033	Narkotikumvorlage im Wasserbade von 30° C.
Davos 1559 m	7	12,0	10	632	—	nach 64 Minuten keine Narkose	—	4,33	0,016	—
	8	24,5	13	637	0,05	nach 97 Minuten keine Narkose	6,27	8,35	0,015	Hämoglobingehalt 109% korr.
	9	5,0	18	632	0,10	nach 18 Min. Narkose	9,1	4,3	—	—
	10	12,0	10	632	0,28	» 20 » »	2,0	2,88	0,020	Narkotikumvorlage im Wasserbade von 55° C.
Muottas Muraigl 2459 m	11	15,0	12	551	0,20	nach 25 Minuten keine Narkose	1,79	2,31	0,022	Narkotikumvorlage im Wasserbade von 43° C.
	12	15,0	12	551	1,12	nach 6 Min. Narkose	1,54	2,6	0,053	Narkotikumvorlage im kochenden Wasserbade (90 bis 92° C).

Für beide Narkotika ergab sich also im Hochgebirge der fundamentale Unterschied gegenüber den Ergebnissen im Tiefland, daß in der Höhe erheblich mehr Narkotikum in der Inspirationsluft zum vollen Narkoseeffekt erforderlich ist. Genügt im Flachland die normale Atmung eines Hundes, um bei dem Durchgang der Einatmungsluft durch die Vorlage so viel Narkotikum zur Verdampfung zu bringen, daß er in einigen Minuten narkotisiert ist, so wird hierzu in entsprechender Höhenlage eine Erwärmung der Vorlage nötig. Dies war besonders bei der Verwendung von Bromäthyl deutlich, wo wir in Breslau unter Umständen zur Verdünnung der Dampfkonzentration in der Inspirationsluft mehrere Seitenventile einschalteten (s. S. 351, Abb. 1), während in der Höhe von 2459 m bei nur einem Ventil die Vorlage noch dazu auf 30° C erwärmt werden mußte, um den gewünschten Effekt zu erzielen.

Dementsprechend liegt in Breslau die Grenze der molaren Bromäthylkonzentration im Liter etwa um $^{1,4}/_{1000}$ Mol, auf Muottas Muraigl dagegen bei $^{4,8}/_{1000}$ Mol. Auch in folgendem wird dieser Unterschied erkennbar. Ist im Tiefland bei $^{3,52}/_{1000}$ Mol das Tier innerhalb von $1^1/_2$ Minuten narkotisiert, so entfalten in einer Höhe von 2459 m erst $^{36,8}/_{1000}$ Mol die gleich schnelle Wirkung.

Analog zu dieser Tatsache findet man in der Höhe mehr Bromäthyl im Blut als in der Tiefebene. Wenn wir, die individuellen Schwankungen eingerechnet, in Breslau etwa 0,04 g Bromäthyl in 100 g Blut bei einer Narkose als niedrigste Grenze finden — bei Werten, die kleiner sind, haben wir in der Regel keine Narkose beobachtet —, so ist in Davos erst bei 0,064 g, auf Muottas Muraigl sogar erst bei noch höheren Werten das Tier narkotisiert.

Für das Bromoform gilt hinsichtlich der molaren Dampfkonzentration in der Inspirationsluft annähernd das gleiche, während die bisherigen Bromoformzahlen im Blut keine exakten Schlüsse zulassen. Inwieweit hier individuelle Faktoren oder die bessere Lösungsfähigkeit des Bromoforms im Plasma keine einheitlichen Ergebnisse bedingt haben, ist vorerst nicht zu übersehen. Jedenfalls fanden wir in der Höhe z. B. bei erheblich höheren Dampfkonzentrationen geringere Werte im Blut als im Tiefland bei geringerem Narkotikumgehalt der Luft. Aber auch hier mußte an den hochgelegenen Orten die Narkotikumvorlage stärker vorgewärmt werden als in der Tiefebene.

Die zweite Frage war die, ob bei geringerem Luftdruck in der Höhe die Abgabe des Narkotikums aus dem Körper schneller erfolgt als im Flachland. Um dies zu entscheiden, haben wir zehn Ver-

suche durchgeführt, in denen nach Beendigung der Narkose in wechselnden Zeiträumen bis zu $8^1/_2$ Stunden nachher Blutproben entnommen und ihr Gehalt an Narkotikum bestimmt wurde.

Hierbei ist aber folgendes zu bedenken. Als Hauptfaktor für die Exhalation eines Giftes ist die Atemgröße und Atmungsfrequenz in Rechnung zu stellen. Diese Faktoren wechseln nun, wie schon bemerkt, außerordentlich bei den einzelnen Hunden, und es hängt vom Zufall ab, wenn bei zwei verschiedenen Tieren diese Werte gleich, und dann die gewonnenen Ergebnisse miteinander vergleichbar sind.

In nachstehender Tabelle 3 geben wir zwei solche Versuche wieder, die darauf hindeuten, daß mit steigender Höhenlage das flüchtige Narkotikum auch schneller aus der Lunge abdunstet. War in Breslau nach etwa 8 Stunden die Bromoformkonzentration im Blut auf $^1/_6$ des Anfangswertes gesunken, so war auf Muottas Muraigl in annähernd der gleichen Zeit $^1/_{10}$ des Anfangswertes erreicht. Dieser Befund dürfte sich wohl am besten aus der Erniedrigung des Siedepunktes bei niedrigem Barometerdruck und der dadurch bedingten schnelleren Verdampfung von Flüssigkeiten im Hochgebirge erklären.

Tabelle 3.

Ort. Höhenlage	Bromoform-konzentration im Blut in %	Blutentnahme	Durch-schnittliches Atemvolumen pro Minute in l Luft
Breslau 112 m	0,037	bei Eintritt der Narkose	—
	0,013	1 Stunde später	2,77
	0,010	4 Stunden 30 Minuten später	
	0,006	7 » 45 » »	
Muottas Muraigl 2459 m	0,053	bei Eintritt der Narkose	—
	0,030	2 Stunden 6 Minuten später	2,62
	0,014	3 » 6 » »	
	0,005	8 » 26 » »	

Wenn wir nun zur Deutung der geschilderten Beobachtungen übergehen, so ergeben sich gewisse Schwierigkeiten, zumal ja der Vorgang der Narkose durch eine einfache Formel allein nicht erklärt werden kann, wie sie in den verschiedenen Theorien — Lipoidtheorie, Oberflächenwirkung u. a. m. — zum Ausdruck gekommen ist.

Wir wollen hier noch auf einen Punkt hindeuten, der die Erschwerung der Narkose im Hochgebirge bis zu einem gewissen Grade verständlich machen kann. Und zwar ist dies die Steigerung der Erregbarkeit des Zentralnervensystems. Daß eine solche im Hochgebirge vorliegt oder entstehen kann, beweist ja schon die empirische Tatsache, daß man nervösen Personen von einem Aufenthalt im Hochgebirge abrät, weil sich ihr Krankheitszustand oft verschlimmert. Auch experimentell hat man in entsprechenden Höhenlagen Beschleunigung der Herzaktion und der Atmungsfrequenz, Zunahme des Atemvolumens u. a. m. feststellen können. Wir müssen aber betonen, daß in einer Höhe von 1605 m (Schneekoppe) eine Erregbarkeitssteigerung des Atemzentrums, gemessen an der Reaktion gegenüber gerade noch wirksamen Mengen von Morphin, nicht nachweisbar war.

Läßt man nun Hunde Sauerstoff-Stickstoffgemische, die 12 bis 13 % O_2 enthalten, aus Gasometern atmen und narkotisiert sie dabei in üblicher Weise, so zeigt Tabelle 4, daß das Tier unter normaler Luftatmung bei $^{1,37}/_{1000}$ Mol Bromäthylkonzentration in 6 Minuten narkotisiert ist, während unter sauerstoffarmer Atmung bei $^{1,89}/_{1000}$ Mol keine Narkose, diese vielmehr erst bei $^{2,48}/_{1000}$ Mol eintritt. Und in einem zweiten Falle erhielten wir ganz analoge Werte. Die Resistenzsteigerung der Hunde gegenüber dem Bromäthyl war rein äußerlich schon daran zu erkennen, daß im normalen Versuch wie gewöhnlich drei Inspirationsventile genommen werden mußten, während bei sauerstoffarmer Atmung nur zwei und damit eine höhere Konzentration in der Inspirationsluft nötig waren, um den Narkoseeffekt zu erzielen. Es sei bemerkt, daß bei unseren Versuchen der Partialdruck des Sauerstoffs 92—100 mm Hg betrug, Werte also, wie man sie etwa in einer Höhe von 2600 m vorfindet.

Die Möglichkeit, daß die Vermehrung der Erythrocyten im Hochgebirge durch die verstärkte Adsorption bei bestimmten Narkotika eine größere molare Dampfkonzentration zur Erreichung einer vollen Narkose bedinge, haben wir experimentell zu prüfen versucht. Dazu wurde einem Hunde Blut entnommen, dieses defibriniert, die Erythrocyten abzentrifugiert und letztere einem zweiten Tier intravenös injiziert. Das blutspendende Tier erhielt sofort die entsprechende Menge 0,9 %ige Kochsalzlösung intravenös. Sodann wurden beide Tiere unter den üblichen Bedingungen narkotisiert.

Wir teilen im folgenden diesen Versuch mit und bemerken, daß die Vermehrung der Erythrocyten keinen Einfluß auf den Ablauf der Narkose hatte. Bei dem erythrocytenarmen Tier scheint nun tatsächlich die Narkose früher eingetreten zu sein als normalerweise.

Tabelle 4.

Gewicht des Versuchstieres. Zimmertemperatur. Barometerdruck	Molare Bromäthylkonzentration in der Inspirationsluft in $^1/_{1000}$ Mol im Liter	Narkoseeffekt	Durchschnittliches Atemvolumen während der Narkotikuminhalation in l pro Min.	Verbrauchtes Bromäthyl insgesamt in g	Bromäthyl in 100 g Blut nach Beendigung der Narkotikuminhalation in g	Bemerkungen
8,2 kg. 12° C. 766 mm Hg. H. atmet ein Gasgemisch von 12—13 % O_2 und 88 bis 87 % N_2	1,36	nach 10 Minuten keine Narkose	9,24	13,16	0,035	3 Inspirationsventile.
	1,89	nach 15 Minuten keine Narkose	5,27	17,64	0,036	2 Inspirationsventile. Narkotikumvorlage im Nebenschluß.
	2,48	nach 2 Minuten Narkose	9,5	5,15	0,037	2 Inspirationsventile. Narkotikumvorlage im Hauptschluß.
8,2 kg. 18° C. 760 mm Hg. H. atmet Zimmerluft	1,37	» 6 » »	10,07	9,26	0,038	3 Inspirationsventile.
12,2 kg. 19,5° C. 754 mm Hg. H. atmet ein Gasgemisch von 12—13 % O_2 und 88 bis 87 % N_2	2,30	nach 8 Minuten keine Narkose	5,86	11,76	0,064	2 Inspirationsventile.
12,2 kg. 19,5° C. 754 mm Hg. H. atmet Zimmerluft	1,80	nach 8½ Minuten Narkose	11,41	18,96	0,068	3 »

Jedenfalls betrug die wirksame molare Dampfkonzentration $^{1,29}/_{1000}$ Mol, einen Wert, den wir vorher niemals in unserem Versuchsmaterial als Grenzkonzentration gefunden haben.

Versuch 1.

Hund, 3,4 kg Gewicht. Zimmertemperatur 17,5° C. 751 mm Hg.

30. X. 1924. Blutstatus:

Hämoglobin 53,4 % korr.[1]).
Erythrocyten 4 100 000.
Wassergehalt des Blutes 85,3 %.

Narkose nach 6 Minuten bei $^{1,78}/_{1000}$ Mol Bromäthylkonzentration.
100 g Blut enthalten 0,047 g Bromäthyl.

31. X. 1924. 120 ccm defibriniertes Hundeblut, partiell vom Serum befreit, intravenös. Zimmertemperatur 21° C. 750 mm Hg.
Blutstatus:

Hämoglobin 74,3 % korr.
Erythrocyten 7 000 000.
Wassergehalt des Blutes 79,1 %.

Narkose nach 8 Minuten bei $^{1,66}/_{1000}$ Mol Bromäthylkonzentration.
100 g Blut enthalten 0,040 g Bromäthyl.

Versuch 2.

Hund, 13,8 kg Gewicht. Zimmertemperatur 17,5° C. 751 mm Hg.

30. X. 1924. Blutstatus:

Hämoglobin 95,1 % korr.
Erythrocyten 6 400 000.

Keine Narkose nach 8 Minuten bei $^{0,96}/_{1000}$ Mol Bromäthylkonzentration.
100 g Blut enthalten 0,021 g Bromäthyl.

31. X. 1924. Hund, 13,0 kg Gewicht. Zimmertemperatur 21° C. 750 mm Hg.

Nach Entnahme von etwa 400 ccm Blut werden 560 ccm 0,9 %ige NaCl-Lösung intravenös injiziert.
Blutstatus:

Hämoglobin: 66 % korr.
Erythrocyten 4 800 000.

Nach 9 Minuten Narkose bei $^{1,29}/_{1000}$ Mol Bromäthylkonzentration.
100 g Blut enthalten 0,031 g Bromäthyl.
1. XI. 1924. Hämoglobin 84 % korr.
Narkose nach 9 Minuten bei $^{2,21}/_{1000}$ Mol.
Blut enthält 0,043 % Bromäthyl.

---

1) Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 1142.

Zusammenfassung.

Im Hochgebirge sind zur Herbeiführung einer Narkose höhere Narkotikumkonzentrationen in der Inspirationsluft nötig als in der Tiefebene. Die Exhalation der flüchtigen Stoffe erfolgt in der Höhe offenbar schneller als im Flachland, ein Vorgang, der mit der Abnahme des Luftdruckes in entsprechenden Höhenlagen und der damit bedingten schnelleren Verdampfung des Narkotikums zusammenhängt.

Da sauerstoffarme Atmung in der Tiefebene ebenfalls eine Resistenzsteigerung gegenüber der Narkotisierbarkeit bedingt, ist möglicherweise der O_2-Mangel im Hochgebirge eine Ursache für die Erschwerung der Narkose in der Höhe.

Unsere experimentellen Erfahrungen sind, wie wir nachher durch Umfrage feststellten, den praktisch tätigen Ärzten im Hochgebirge nur zum Teil bekannt. Einzelne von ihnen behaupten allerdings, daß man in der Höhe mehr Narkotikum zur Narkose braucht und daß die Patienten früher aus der Narkose erwachen als im Tiefland. Für diese Beobachtungen bringen unsere Versuche den experimentellen Beweis.

Verhandlungen
der
Deutschen pharmakologischen Gesellschaft

4. Tagung vom 19. und 20. September 1924 in Innsbruck.

Nr. 3.

W. Heubner (Göttingen): Zur Systematik der Giftwirkungen.

Betrachtet man die Summe aller Giftwirkungen unter dem Gesichtspunkt des Zusammenhanges zwischen Wirkungsgrad und Zeitdauer der Einwirkung, so heben sich in der komplizierten Mannigfaltigkeit aller vorkommenden Fälle zwei einfache Typen heraus, die sich kurz formulieren lassen, wenn man einen beliebigen Wirkungsgrad in beliebiger Einheit $= W$, die einwirkende Konzentration $= c$, die Zeit $= t$ setzt, nämlich:

$$W = c \quad \text{und} \quad W = c \cdot t.$$

Das heißt mit anderen Worten, es gibt pharmakologische Wirkungen, deren Grad nur von der einwirkenden Konzentration des Giftes abhängt und bei konstanter Konzentration verschieden lange Zeit konstant bleibt, und zweitens andere, wo eine bestimmte Konzentration einen stärkeren Effekt herbeiführt, wenn sie längere Zeit einwirkt, und zwar entsprechend dieser Zeitdauer; bei diesem letztgenannten Typus kann aber der gleiche Wirkungsgrad durch verschiedene Konzentrationen hervorgerufen werden, wenn sie reziproke Zeiten einwirken, während dies bei dem ersten Typus niemals möglich ist.

Dieser Unterschied scheint mir prinzipiell zu sein, etwa in gleichem Sinne wie er bei physikalischen Einwirkungen auf den lebenden Körper nachweisbar ist: Licht gewisser Intensität kann viele Stunden lang die gleiche Helligkeitsempfindung, also doch wohl auch primär die gleiche Erregung von nervösen Elementen hervorrufen: der physiologische Zustand ist nach einigen Minuten der gleiche wie nach vielen Stunden. Wenn aber Licht auf die Haut fällt, so verhält sich diese prinzipiell wie die photographische Platte, insofern das Produkt aus Intensität und Zeit maßgebend für den physiologischen Effekt (der Pigmentierung oder Entzündung) ist.

Es ist ein Postulat der Logik, daß so große Unterschiede in der Bedeutung des Zeitfaktors einen Unterschied im Wesen der Einwirkung anzeigen. Ich glaube deshalb, daß man zeitlose und zeitgebundene Gift-

wirkungen unterscheiden muß. Der Wesensunterschied kann wohl nur darin gesehen werden, daß in dem einen Fall ein Zustand verändert wird, im anderen ein Vorgang. Typische Beispiele für zeitlose Wirkungen sind die narkotische, die lokalanästhetische, die Kurarewirkung und vermutlich verhalten sich die meisten Nervenwirkungen ebenso, mindestens die akuten und depressiv gerichteten. Zeitgebunden müssen notwendigerweise alle Stoffwechselwirkungen, wie insbesondere Vergiftungen der Fermente oder solche Vergiftungen sein, bei denen das Gift selbst eine katalytische Funktion ausübt. Denn für den Effekt von Katalysatoren ist ja auch das Produkt aus Konzentration und Zeit maßgebend. Als eine solche katalytische Wirkung kann man wohl auch die des eingeatmeten Phosgens (oder der daraus entstehenden Salzsäure) auf die Lungenoberfläche ansehen, für die die Konstanz des $c \cdot t$-Produktes bei gleichem Wirkungsgrade durch ein ungewöhnlich großes Versuchsmaterial belegt ist. — Natürlich kann auch ein Stoff, der selbst Reagens ist, von vornherein durch seine Konzentration die Reaktionsgeschwindigkeit beherrschen. Viele der sogenannten allgemeinen Zellwirkungen werden somit zu den zeitgebundenen zu rechnen sein. Das Material zur Beurteilung dieser Frage ist noch relativ klein, vor allem aber durch andere Momente gestört. Der oben aufgestellte Unterschied des Wirkungsmodus hat natürlich nur dann Bedeutung, wenn man die Vorgänge der Giftzuwanderung als ausgeschaltet oder nebensächlich betrachten kann. Bei sehr vielen Versuchsreihen der Literatur an Einzelzellen spielen aber aus versuchstechnischen Gründen diese Vorgänge eine große Rolle; die Diffusionsformel (für die diffundierende Menge) enthält nun auch das Produkt von Konzentration und Zeit, so daß der Wirkungseffekt innerhalb einer gewissen Spanne diesem Produkt proportional sein, obwohl der eigentliche Vergiftungstypus zeitlos ist. Hier bleibt noch viel Arbeit zu tun, bis man jeden Einzelfall durchschaut hat; mir scheint jedoch aus den Ausführungen von Heiler in seiner groß angelegten Darstellung der Desinfektionswirkungen[1]) hervorzugehen, daß auch er unabhängig von den Diffusionsvorgängen Gifte unterscheidet, deren Wirksamkeit durch das Hineindiffundiertsein an sich gegeben und danach erschöpft ist, und zweitens solche, die dann erst noch bestimmte chemische Umsetzungen eingehen oder einleiten und nur dadurch »wirken«. Als eine dritte Klasse abzutrennen bleiben natürlich die Potentialgifte nach Straubs Definition, die nur solange wirken als der Diffusionsprozeß dauert ($W = \Delta c / \Delta t$).

Die zeitlosen Zustands- und die zeitgebundenen Vorgangswirkungen unterscheiden sich in einem wichtigen Punkte: die mit der Zeit fortschreitenden verändern definitionsgemäß das betroffene Gebilde von Minute zu Minute; in dem Augenblick, wo das einwirkende Gift beseitigt wird, ist also ein mehr oder weniger veränderter Zustand vorhanden, für den ich früher einmal die Bezeichnung Pathobiose vorgeschlagen habe, den ich heute aber lieber Allobiose nennen möchte, nachdem Schoeller[2]) den Terminus Eubiose gebraucht hat. Eine solche Allobiose ist Voraussetzung dafür, damit durch mehrfach wiederholte Dosen tiefergehende Ver-

---

1) Weyls Handbuch der Hygiene, 2. Aufl., Bd. 8.

2) Naturwissenschaft 1923.

änderungen gesetzt werden, wie sie für chronische Vergiftungen charakteristisch sind. Aber natürlich kann ebensogut das Gift dauernd gegenwärtig sein, wie in den Bleiversuchen von Straub und Erlenmeyer[1]), Straub hat den dauernden Strom des Giftes als charakteristisch für die Bleivergiftung bezeichnet und die Bedeutung des Zeitfaktors hervorgehoben, aber ich glaube, zu einem vollen Verständnis gehört die Kennzeichnung des Vergiftungstypus als eines prinzipiell zeitgebundenen.

Natürlich liegen in unendlich zahlreichen Fällen die Dinge äußerst kompliziert, nicht nur wegen Konkurrenz der Giftverteilungsvorgänge mit etwaigen Gift»reaktionen«, sondern auch wegen des Ineinandergreifens mehrerer Wirkungen im gleichen Organismus. Daß die häufig beobachtete Wirkungsformel $W = c^n \cdot t$ durch solche Komplikationen der verschiedensten Art bedingt sein kann, ohne dadurch den Charakter der Zeitgebundenheit zu verlieren, bedarf kaum der Erwähnung. Aber gerade unter den Kombinationen zeitloser und zeitgebundener Wirkungen bei dem gleichen Gift gibt es besonders lehrreiche. Beim Methylalkohol und bei der Blausäure[2]) findet man sehr deutlich reversible, zeitlose, nur von der Konzentration abhängige Wirkungen am Zentralnervensystem und durchaus von der Zeit abhängige irreversible Wirkungen am Gewebstoffwechsel kombiniert. Vielleicht spielt auch bei der verschiedenen Dauer der Blutdruck- und der Blutzuckerwirkung des Adrenalins etwas derartiges hinein. Auch bei Untersuchungen über Reizstoffe, deren Angriffspunkte z. T. erregbare Gebilde im engeren Sinne, wie sensible Nerven und Blutkapillaren, außerdem aber beliebige Zellen sind, ist die Frage der »wirksamen Grenzkonzentration« nur für die erstgenannten eindeutig definiert, bei Zellkulturen u. dgl. tritt die Möglichkeit einer Beteiligung des Zeitfaktors viel leichter hervor. Das gleiche kommt in Frage bei den chemotherapeutischen Mitteln; tatsächlich macht die praktische Anwendung der Salvarsanpräparate davon Gebrauch, daß die Parasiten durch eine Art chronischer Vergiftung umzubringen sind, ohne daß gleichzeitige zeitlose Vergiftungen des Wirts riskiert werden müssen. Auch beim Chinin ist man ja ganz systematisch zu prinzipiell dem gleichen Vorgehen gekommen, immer wohl ohne sich darüber klar zu sein, daß hier ein Gegeneinanderspiel zweier Vergiftungstypen vorliegt. Die zuweilen zutage tretende etwas schiefe Beurteilung mancher pharmakologischen Erscheinungen durch reine Chemotherapeuten mag darin ihren Grund haben, daß diese es immer nur mit dem einen Typus der zeitgebundenen Wirkungen zu tun haben.

Handovsky (Göttingen): Einige Beziehungen der Kolloidchemie zur Pharmakologie.

Die Biologen haben zur Aufklärung primitiver Phänomene, Befruchtung, Entwicklung, Zellteilung der Erfahrungen der Kolloidchemie mit gutem Erfolge bedient; die Pharmakologen haben sich systematisch mit kolloidchemischen Fragen nicht beschäftigt, obwohl gerade das Problem der Giftempfindlichkeit, eines der wichtigsten Probleme der therapeutischen Pharma-

1) Deutsch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 32; Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 1.

2) Vgl. Flury und Heubner, Bioch. Zeitschr. 1919, Bd. 95, S. 249.

kologie auf eine kolloidchemische Bearbeitung direkt hinstößt; ich möchte im folgenden über einige derartige Probleme berichten, die ich in den letzten vier Jahren mit einigen Mitarbeitern im Göttinger Pharmakologischen Institut bearbeitet habe und zwar die Abhängigkeit der Giftempfindlichkeit vom kolloiden Zustand des Zellprotoplasmas und ihre Abhängigkeit vom kolloiden Milieu. Zum Zweck des Verständnisses dieser Zusammenhänge seien vier Gruppen von Substanzen ausgewählt, die die Giftempfindlichkeit von Zellen herabsetzen: Rohrzucker, Tannin, Schwermetalle, Narkotika; ihre Wirkung auf einfache Zellen ist in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 1.

	Beobachtete zellnläre Veränderungen	Autoren
Rohrzucker	Elektrolytverlust; allmählicher Wasserverlust	bes. Bang, Handovsky, Laves
Narkotika	Dehydrattaion, gesteigerte Viskosität; gesteigerte Polarisation, Adsorptionsverdrängung	vgl. Kochmann, Heffters Handbuch der Pharmakologie
Tannin	Volumszunahme, Koagulation, Agglutination	bes. Handovsky mit Masaki und Heubner
Schwermetalle	gesteigerte Viskosität	Scüczs

Diese zellulären Veränderungen lassen sich alle als Verminderung des Disperzitätsgrades erklären und so auf eine gemeinsame Basis bringen; der Mechanismus ist in den vier Fällen verschieden, am besten kann man ihn am Rohrzucker und am Tannin studieren. Diese Zustandsänderung des Protoplasmas ruft dann verminderte Eindringungsfähigkeit, Diffusion u. dgl. hervor.

Wir wissen nun aus zahlreichen Untersuchungen, daß bei nicht maximalen Wirkungen, Quantität und Qualität einer Giftwirkung auch von dem Milieu der Zellen abhängt. Von den Salzen weiß man das längst; wir haben uns mit der Bedeutung des kolloiden Milieus beschäftigt und zunächst das Blutserum untersucht. Wir fanden dabei: 1. Es gibt quantitative Beziehungen einzelner Blutbestandteile zueinander; das Cholesterin kommt in zwei Zuständen im Serum vor, als hydrophobes, das mit Äther nicht direkt ausschüttelbar ist und als hydrophiles, direkt ausschüttelbares (d. a. Ch.); es ist nur dann viel Cholesterin direkt ausschüttelbar, wenn wenig Euglobulin vorhanden ist; das nicht ausschüttelbare Cholesterin ist also irgendwie durch das hochvisköse Euglobulin geschützt; der Rest muß wohl an die Lipoide gebunden sein; fällt man nämlich die Eiweißkörper aus, dann bleiben die gesamten Phosphatide und etwa 70% des Cholesterins in Lösung. 2. Da wir wissen, daß dem Cholesterin besonders bei der Tätigkeit der Blutgefäße eine Rolle zukommt und es wahrscheinlich war, daß das d. a. Ch. wirksam sein wird, haben wir zunächst die Veränderlichkeit des d. a. Ch. untersucht. Wir fanden dabei, daß kleine Mengen von Salzen, etwa 1%, die Menge des d. a. Ch. in vitro vermehren, wir untersuchten den Einfluß von NaCl, KCl, $CaCl_2$, und fanden, daß es Sera gibt, die salzempfindlich sind und solche, die es nicht sind, immer

aber beobachteten wir die Reihenfolge Ca > Na > K; Ca ist sehr wirksam, K sehr wenig, läßt man beide zusammen einwirken, dann ist die Wirkung nicht additiv, sondern geringer, unter Umständen sogar geringer als die von Ca allein; wir glauben hier eine Wurzel des physiologischen Ca-K-Antagonismus gefaßt zu haben; die darin besteht, daß durch diesen Antagonismus der Zustand des Cholesterins reguliert wird. Das ist sicher nicht die einzige Bedeutung dieses Antagonismus; aber vielleicht eine biologisch wichtige. 3. In Versuchen mit Erich Meyer wurde festgestellt, daß die Injektion kleiner Mengen kristalloider Substanzen auch in vivo Veränderungen des d. a. Ch. hervorruft die denen in vitro parallel sind. 4. Die biologische Bedeutung des d. a. Ch. wurde am isolierten Katzendünndarm geprüft; es zeigte sich, daß die tonisierende Wirkung des 1 : 10 mit Tyrode verdünnten Rinderseren sich durch Zusatz von NaCl (1%) bei jenen Seren aufheben ließ, bei denen der Salzzusatz eine Vermehrung des d. a. Ch. bewirkte (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2.

mg d. a. Ch. in 10 ccm Serum.

	Ohne Zusatz	+ NaCl	+ KCl	+ $CaCl_2$	+ KCl + $CaCl_2$
R.-S. 187	0,75	0,84	0,83	0,92	0,92
» 173	0,75	0,92	0,78	0,96	—
» 177	0,70	0,82	0,75	1,40	1,27
» 102	0,66	—	0,57	0,76	0,73

Eine genauere Analyse der Wirkung des d. a. Ch. steht noch aus, sie wird für verschiedene Gewebe verschieden sein; wir halten es für sehr wahrscheinlich, daß die Zellen mit einer aus der Blutflüssigkeit gebildeten Kolloidhülle umgeben sind, die in ihrer Zusammensetzung sehr leicht, schon durch Veränderungen im Ionenmilieu verändert werden kann und daß der Organismus in dieser leichten Veränderlichkeit ein Mittel hat, die Reaktionsfähigkeit seiner Organe zu verändern.

Pulewka (Königsberg i. Pr.): Die hornlösende Wirkung des Schwefels.

Das Wesen der keratolytischen Wirkung der Alkali- und Erdalkalisulfide zu erklären, scheint bisher nicht versucht zu sein.

Ebenso wie in Hydroxydlösungen geht der Lösung des Horns in den Sulfidlösungen eine zunehmende Quellung voraus. Da die Sulfide in wässeriger Lösung stark alkalisch reagieren, so war es denkbar, daß die quellungsfördernde Wirkung der Sulfidlösungen auf Horn auf ihrem Gehalt an Hydroxylionen beruhe. Die Frage wurde geprüft durch Vergleich der keratolytischen Wirksamkeit von Sulfidlösungen mit der von Hydroxydlösungen gleicher Hydroxylinnenkonzentration. In den Versuchen zeigte es sich, daß Bariumsulfidlösungen die 2—3½fache Wirkung auf Horn ausüben, als Bariumhydroxydlösungen mit gleicher C_{OH}. Sogar beim Vergleich einer Bariumsulfidlösung mit einer äquivalenten Bariumhydroxydlösung stellte sich ein bedeutendes Überwiegen der Sulfidlösung heraus. Aus diesen Versuchen folgt, daß bei der Quellung und Lösung von Horn-

substanz in den Sulfidlösungen die Sulfhydrationen eine noch weit größere Rolle als die Hydroxylionen spielen.

Weiter wurde gefunden, daß die Hornwirkung des Sulfhydrations nur bei alkalischer Reaktion zustande kommt.

Behrend Behrens (Königsberg): Resorption und Ausscheidung des Bleis.

Alle seitherigen Versuche, in die Wirkungsweise der chronischen Schwermetallvergiftungen tiefere Einblicke zu gewinnen, scheiterten seither an dem Fehlen geeigneter Methoden, die gestatten, so kleine Metallmengen, wie sie hier eine Rolle spielen, quantitativ zu erfassen. Was die Bleivergiftung angeht, bei der diese Schwierigkeit eine besonders große ist, so läßt sich diesem Mangel dadurch abhelfen, daß wir statt mit gewöhnlichem Blei, mit einem seiner radioaktiven Isotropen oder mit einem Gemisch von gewöhnlichem Blei mit diesem, Versuche anstellen. Die quantitative Bestimmung geschieht dann durch Messung der Strahlung mit einem Elektroskop mit sehr großer Genauigkeit. Mit Thorium B. an Mäusen und Katzen angestellte Versuche ergaben, daß die Resorption von Blei vom Darmtraktus aus sehr langsam vor sich geht, das meiste Blei verläßt unresorbiert den Körper. Die Ausscheidung ist desgleichen eine sehr langsame. Hauptausscheidungsorgan ist der Darm. Erst wenn im Körper eine gewisse Bleispeicherung erreicht ist, geht sie schneller vonstatten. Aus den Versuchen scheint hervorzugehen, daß bei dauernder Zufuhr kleiner Bleimengen per os schließlich ein Gleichgewicht zwischen der resorbierten und ausgeschiedenen Menge erreicht wird. Eine Speicherung von Blei läßt sich in Leber und Niere nachweisen, vor allem aber in der festen Substanz des Knochens, hier finden sich, auf das ganze Tier berechnet, weit über die Hälfte des resorbierten Bleis abgelagert.

F. Külz (Leipzig): Über die pharmakologische Wirkung einiger komplexer Chromsalze.

Nach Versuchen von Hofmeister und Bock haben die Metallammoniakverbindungen vor allem eine einheitliche pharmakologische Wirkung, und zwar eine Nervenendwirkung nach Art des Kurares. Die Natur des Metalls — untersucht wurden Chrom, Kobalt, Platin und Rhuteniumverbindungen — macht sich in der Wirkung qualitativ gar nicht, quantitativ wenig bemerkbar. Von großem Einfluß sind aber die eingelagerten Gruppen, so zwar, daß die Wirkung um so stärker wird, je mehr NH_3-Reste der Komplex enthält, während die Einführung anderer Gruppen die Verbindungen fast wirkungslos machen kann. Es fragt sich, ob die Wirkung allein an stickstoffhaltige Gruppen gebunden ist, oder ob sich auch durch andere dasselbe erreichen läßt.

Bevor man an diese Aufgabe herantreten kann, ist aber zu untersuchen, ob die Wirkung überhaupt von dem ganzen Komplex ausgeht, wie es Hofmeister und Bock annahmen, oder ob die in neuerer Zeit von Oswald vertretene Anschauung zu Recht besteht, nach der die stärkere Wirkung der Hexamine auf ihrer größeren Neigung unter NH_3-Abgabe zu zerfallen, beruhen, das Ganze also eine maskierte Ammoniumwirkung sein soll.

Richtig ist zweifellos — worauf Oswald zuerst aufmerksam gemacht hat — daß die Ammoniumwirkung in vielen Punkten Ähnlichkeit mit der Wirkung der Metalliake hat. Es läßt sich aber leicht zeigen, daß die letzteren als Gesamtkomplex wirken. Einmal sprechen dafür die quantitativen Verhältnisse. Die Wirksamkeit der Hexamine ist viel größer als die der entsprechenden Menge Ammoniumsalze, die im besten Fall — bei der Annahme eines sofortigen, vollständigen Zerfalls — daraus entstehen können. Dann läßt sich aber auch zeigen, daß die Wirkung der Metalliake der des Ammoniumchlorids an manchen Angriffspunkten entgegengesetzt ist. So ruft Ammoniumchlorid am quergestreiften Muskel eine Kontraktur nach Art des Muskarins hervor, die durch Hexamin-Kobaltichlorid aufgehoben wird. Dieselben Wirkungen wie die Hexamine hat auch Hexaharnstoff-Chromichlorid, bei dem eine Abspaltung von NH_3-Gruppen überhaupt nicht in Frage kommt. Bei diesem Körper ist auch die kurareartige Nervenendwirkung sehr ausgesprochen. Das ist insofern von theoretischem Interesse, als die Verbindung keinen 5wertigen Stickstoff enthält, den man gewöhnlich für die Nervenendwirkung verantwortlich macht.

Es fragt sich nun, ob überhaupt Stickstoff zum Zustandekommen der Nervenendwirkung notwendig ist. Es wurden deshalb Metall-Komplexsalze aufgesucht, die stickstofffrei, aber im übrigen analog aufgebaut waren. Solche fanden sich in den Verbindungen, die Chrom mit Fettsäuren eingeht. Sie haben die Zusammensetzung $Cr_3Fettsäure_6(OH)_2$ und sind einsäurige, recht beständige Basen, die neutrale Salze bilden. Die Reaktionen des Chroms sind in ihnen verschwunden, Eiweiß wird von ihnen nicht gefällt. Diese Salze haben ausgesprochene Nervenendwirkung. Sie ist bei dem Azetatosalz etwa 8mal so stark als die des Cholins, die des Butyratosalzes bleibt nur wenig hinter der des Tetramethylammoniums zurück. Das Formiatosalz ist stärker wirksam als das Azetatosalz; es wiederholt sich hier also dasselbe wie bei den Tetraalkylammoniumverbindungen, wo auch die Wirksamkeit vom ersten zum zweiten Glied abfällt. Im Antagonismus gegenüber der Muskarinkontraktur sind die Unterschiede in der Wirksamkeit der einzelnen Glieder noch ausgesprochener. Gleich wirksam erwiesen sich folgende Konzentrationen:

Azetatosalz	n/33
Propinatosalz	n/1000
Butyratosalz	n/20000
Formiatosalz	n/150

Es lassen sich also mit Komplexen, die aus einem Schwermetall und Fettsäure aufgebaut sind, dieselben pharmakologischen Wirkungen auf den quergestreiften Muskel hervorbringen wie mit quartären Ammoniumverbindungen oder Alkaloiden, wenn nur der Aufbau der Verbindung gewahrt bleibt.

G. Joachimoglu und W. Hellenbrand: Über die antiseptische Wirkung des Sublimats in Lösungsmitteln verschiedener Dielektrizitätskonstante.

Wird Sublimat in Benzol, Äthyläther oder Chloroform gelöst, so ruft es keine antiseptische Wirkung hervor, während in Lösungen von Nitro-

benzol oder Glyzerin eine deutliche desinfizierende Wirkung auf Milzbrandsporen vorhanden ist. Diese Tatsache wird mit der Dielektrizitätskonstante der genannten Flüssigkeiten in Beziehung gebracht. Benzol, Äthyläther und Chloroform haben eine niedrige Dielektrizitätskonstante, Nitrobenzol und Glyzerin eine hohe. Nach den Untersuchungen von Nernst und J. J. Thomson geht das Ionisierungsverfahren mit der Dielektrizitätskonstante parallel. Es ist anzunehmen, daß in Glyzerin und Nitrobenzol entsprechend der hohen Dielektrizitätskonstante ein großer Teil des Sublimats in Ionen gespalten ist und dementsprechend antiseptisch wirkt.

G. Joachimoglu und F. Paneth: Zur Pharmakologie des Zinn- und Germaniumwasserstoffs.

Die Gase, die der eine von uns (P.) dargestellt hat, wirken auf Warmblüter (Meerschweinchen, Mäuse) giftig und zwar erweist sich der Zinnwasserstoff SnH_4 giftiger als Arsen- und Germaniumwasserstoff, während GeH_4 weniger giftig ist als AsH_3. Bei dem Zinnwasserstoff handelt es sich um eine Wirkung auf das Zentralnervensystem, während dem Germaniumwasserstoff noch eine Wirkung auf das Blut zukommt. Die Tiere bekamen, wie bei Arsenwasserstoff, Hämoglobinurie.

Bornstein (Hamburg): Praktikumversuch über Oxydationshemmung durch Blausäure (Demonstration).

Man mischt im Reagenzglase:

1. 1 ccm Gänseblut (defibriniert) mit 0,1 ccm physiologischer NaCl-Lösung.
2. 1 ccm Gänseblut mit 0,1 ccm physiologischer NaCl-Lösung, die 0,1 % KCN enthält.

In beide Gläser etwas Paraffin. liquid.-tropfen und 2 Stunden auf 38° erwärmen (Thermostat oder Wasserbad). In Reagenzglas 1 wird durch Verbrauch des O_2 das Blut dunkel, in 2 bleibt es unverändert. Statt Gänseblut kann man auch Hühnerblut nehmen.

Hesse (Breslau): Die Wirkung des Cyanamids.

Die früheren Untersuchungen über das Cyanamid hatten gezeigt, daß diese Substanz imstande ist, die Wirkung einer Reihe von Giften, und zwar erregenden wie lähmenden, erheblich zu fördern. Die Erklärung dieser Tatsache beruht darauf, daß die Zellmembran durch das äther- und lipoidlösliche Cyanamid für die betreffenden Gifte durchlässiger wird, und so die Giftkonzentration im Innern der Zelle zunimmt.

Vortragender belegt diese Eigenschaft des Cyanamids mit weiteren Beispielen.

Unwirksame Dosen von Atophan rufen im Verein mit Cyanamid starke Temperaturkollapse am Kaninchen hervor, denen die Tiere meistens erliegen. Ferner wird die fördernde Wirkung gewisser Formalin- und Phenolkonzentrationen auf die Hefegärung durch Cyanamid gehemmt. Die Hemmung größerer Konzentrationen aber wird, soweit sie nicht absolut ist, vollständig. Eine Vorbehandlung der Hefe mit Cyanamid hat die gleiche Wirkung.

Zur Erklärung des Potenzierungsvermögens des Cyanamids wird weiterhin die Möglichkeit diskutiert, ob nicht etwa die oxydoreduktiven Prozesse in der Zelle durch diese Substanz gesperrt werden, so daß die Entgiftung gewisser Stoffe nicht möglich ist.

Dies ist wahrscheinlich, denn es konnte gezeigt werden, daß die Katalase, das Reduktionsvermögen verschiedener Organe in vitro und in vivo und auch ihr O_2-Verbrauch durch Cyanamid gehemmt wird.

Baur (Kiel): Studien über chemische Konstitution und Wirkung.

Die Untersuchung der $\alpha\alpha$-Diaryl-β-Amino-Äthane vom Typus z. B. $(HO \cdot C_6H_4)_2CH \cdot CH_2NH_2$ (dargestellt von O. Hinsberg auf Grund der von ihm gefundenen Reaktion) auf Bakterien und Protozoen hat ergeben:

1. Eine Bestätigung der von Bechold und Ehrlich gefundenen Regel der bedeutenden Steigerung der desinfizierenden Kraft durch Zusammentritt von 2 mol Phenol zu Biphenolen in direkter Bindung oder durch Vermittlung einer CH-, CH_2- usw. Gruppe.

2. Diese Regel gilt auch für Thymol, für die Kresole, die Dioxybenzole und auch für die Naphthole unter folgenden Einschränkungen:

a) die Wirkungssteigerung tritt nicht ein beim Zusammentritt von 2 Ringsystemen, bei denen 2 Kernwasserstoffe in Orthostellung durch Alkylradikale besetzt sind. — Orthokresol und Diorthokresoläthanamin;

b) sind, wie z. B. bei der Thymolverbindung, mehrere Kernwasserstoffe besetzt, darunter 2 in Orthostellung, so tritt die Steigerung der Wirkung nicht in dem zu erwartenden Ausmaße (verglichen an dem Wirkungseffekt von Phenol und Biphenol oder Meta- und Parakresol und den entsprechenden Di-Verbindungen) ein, da dieses durch das Vorhandensein der Isopropylgruppen in Orthostellung in den beiden OH-Gruppen herabgesetzt wird;

c) der Ersatz der Kernwasserstoffe durch 2 Hydroxylgruppen in Orthostellung führt zum entgegengesetzten Effekt. Es tritt eine starke Verminderung der desinfizierenden Kraft ein. Brenzkatechin wirkt bedeutend stärker wie Dibrenzkatechinäthanamin.

3. Die Bechold-Ehrlichsche Regel gilt auch für die Einwirkung auf Protozoen und zwar ebenfalls mit den unter 2 gegebenen Einschränkungen.

4. Über die Auswirkung der Stellungsänderung der NH_2-Gruppe zu den aromatischen Kernen, durch Wanderung aus der β-Stellung in die α- oder γ-Stellung wurden bisher keine Versuche angestellt, da das Ausgangsmaterial schwer zu beschaffen ist.

Bei der Reaktion zwischen äquivalenten Mengen von Phenolen mit Amidoacetal entstehen unter bestimmten Bedingungen Verbindungen, welche nicht dem einfachen Typus $C_6H_4OH \cdot CH(OH)CH_2NH_2$ angehören, sondern (wie Hinsberg festgestellt hat) komplizierter zusammengesetzt sind. Die Untersuchung dieser Klasse von Verbindungen (es wurden hier untersucht die Derivate des Phenols, p-, o- und m-Kresols) ergab:

1. eine ungefähr 10 mal stärkere Wirkung auf Protozoen und Bakterien gegenüber den $\alpha\alpha$-Diaryl-β-Aminoäthanen.

2. Die allgemeinen Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung, die sich bei den erstuntersuchten Verbindungen ableiten ließen, gelten auch hier, und scheinen beim Zusammentritt von 2 Ringsystemen allgemeine Geltung zu haben.

M. Dohrn (Charlottenburg): Pharmakologie einiger Pyridinderivate.

Das α-Aminopyridin reagiert in chemischen Reaktionen unzweideutig nach 2 tautomeren Formeln: mit einer freien NH_2-Gruppe als

—NH_2
N

α-Aminopyridin

und mit einer NH-Gruppe als

=NH
NH

α-Pyridonimid.

Beim Frosch rufen 0,5 mg starke Unruhe hervor, die allmählich nach 10—15 Minuten in Streckkrämpfe übergeht. Nach 1 Stunde Erholung. Da die Streckkrämpfe nach Dekapitation bestehen bleiben, so liegt keine pikrotoxinartige Wirkung vor. Nach Zerstörung des Rückenmarks erlischt der Krampf sofort, doch bleiben faszikuläre Zuckungen bestehen. Am ausgeschnittenen Gastroknemius wirkt α-Aminopyridin wie Guanidin. Die Zuckungen treten auch nach Nervendurchschneidung auf, nicht jedoch nach Degeneration der durchgeschnittenen Nerven in den dazu gehörigen Muskeln.

Bei mit Atropin und Chlorcalcium vorbehandelten Tieren bleibt das Vergiftungsbild aus, analog dem Bild beim Physostigmin und Guanidin.

Bei der Maus ist 1 mg pro 10 g Tier die toxische Dosis. Wie beim Frosch tritt hierbei unmittelbar nach der Injektion Unruhe auf, fibrilläre Muskelzuckungen und die für den im Morphin vorkommenden Piperidinring typische Schwanzstellung.

Beim Kaninchen ist das Vergiftungsbild ähnlich wie bei der Maus. 50 mg subkutan pro Kilogramm töten ein Kaninchen nach 30 Minuten mit einer den Krämpfen vorausgehenden Blutzuckersteigerung. Das α-Aminopyridin erhöht den Blutdruck mäßig, der Tonus des isolierten Darms wird erheblich gesteigert. Die Einführung einer zweiten Aminogruppe in α_1-Stellung ändert an der Wirkung nichts, ebensowenig eingeführte Alkylgruppen. Dagegen bewirkt eine Azetylgruppe Herabsetzung der Toxizität bei gleichem Vergiftungsbild. Ob im Aminopyridin eine Aminogruppe oder eine Imidogruppe vorliegt, konnte leider nicht festgestellt werden,

da dem β-Aminopyridin genau die gleichen Eigenschaften zukommen wie dem α-Aminopyridin, eine Wirkung, die eigentlich nicht zu erwarten war.

Auch das Pyridyl-Hydrazin ergab nach dieser Richtung hin keine Klärung, vielmehr wirkt dieses Hydrazin genau wie das α-Aminopyridin, sowohl auf den isolierten Muskel als auch auf Frosch und Maus. Hinsichtlich seiner Wirkung auf die Methämoglobinbildung zeigte sich im Vergleich zum Phenylhydrazin, daß nur in verdünnten Lösungen ein Farbumschlag des Blutes auftritt. In 1 $^0/_0$iger Lösung zugesetzt, läßt sich erst nach 20 Minuten eine etwas trübere Färbung des Blutes konstatieren und noch nach 4 Stunden sind die für Oxyhämoglobin charakteristischen Adsorptionsstreifen schwach zu erkennen, während diese bekanntlich beim Phenylhydrazin innerhalb weniger Minuten verschwinden. Es ist demnach das Pyridylhydrazin ein nicht annähernd so heftiges Blutgift wie das Phenylhydrazin.

Ein vollkommen verändertes Wirkungsbild ergibt die Einführung von Chlor in das Molekül des Aminopyridins. Bei der Maus tritt nach Injektion von 5 mg 1 Minute darauf völlige Lähmung der Extremitäten auf, das Tier läßt sich auf die Seite legen und bleibt in Narkose liegen, aus der es sich nach 4 Stunden wieder erholt. Bei höheren Dosen gehen die Tiere unter Atemstillstand zugrunde, das Herz schlägt weiter. Beim Kaninchen, das 0,5 g per os verträgt, ohne daß sich Krämpfe zeigen, tritt Glukosurie auf, der eine deutliche Hyperglykämie vorangeht. Insulin verhindert Hyperglykämie und Glukosurie. Das Chlor-Aminopyridin wirkt auf den durch Aminopyridin und seine Derivate erregten isolierten Gastroknemius sofort lähmend. Auch am isolierten Kaninchendarm hat es stark lähmende Wirkung, die sich durch α-Aminopyridin wieder ausgleichen läßt.

Eine α-Pyridon-α_1-Phenyl-β-Carbonsäure zeigt eine außerordentlich diuretische Wirkung. Die Tagesharnmenge steigt bis über 6 l und dauert nach dem Absetzen noch einige Tage fort. Im Harn zeigte sich eine deutliche Verminderung der Kalkausfuhr. Beobachtung an Fällen von Phosphaturie bestätigte diese Tatsache. Histologische Untersuchungen an Katzen und Hunden zeigten jedoch, daß die Grenzen zwischen diuretischer Wirkung und Nierenschädigung zusammenfallen, so daß von einer Verwendung dieser Carbonsäure Abstand genommen werden mußte.

Horsters (Nowawes-Berlin): Über die galletreibende Wirkung einiger Chinolinderivate.

Das Atophan hat einen starken choleretischen Effekt, d. h. es wirkt spezifisch auf die Leberzellen im Sinne einer verstärkten Gallensekretion. Den gleichsinnig wirksamen Gallensäuren steht es in dieser Eigenschaft nicht nach.

Bei der Prüfung einiger Chinolinderivate, vor allem Chinolin-4-Carbonsäuren am Hunde mit kompletter Gallenblasenfistel, fanden sich weitere spezifisch choleretische Mittel. Ordnet man diese nach der Größe ihres choleretischen Quotienten: $\mathfrak{m}/\eta \times 100$, so ergibt sich umstehende Reihe.

Die Reihenfolge dieser Substanzen in bezug auf die Größe der Gallenabscheidung ist im großen und ganzen ein getreues Abbild ihrer Fähigkeit, die Harnsäureabscheidung im Urin zu bewirken.

	m/η × 100
1. Atophan-2-Phenylcinchoninsäure . . .	25—40
2. 2-p-Oxyphenylcinchoninsäure	32
3. 2-Piperonylcinchoninsäure	30
4. 6-Methyl-2-Phenylcinchoninsäure . . .	24
5. 7-Methyl-2-Phenylcinchoninsäure . . .	20
6. 2, 2[1]-Phenylchinolin-4, 4[1]-Dicarbonsäure	11
7. 8-Methoxy-2-Piperonylcinchoninsäure .	11
8. 8-Methoxy-2-Phenylcinchoninsäure . .	10
9. 2-(m, p)-Dimethylphenylcinchoninsäure.	8
10. 2-p-Sulfophenylcinchoninsäure	6

Bornstein und Rüter (Hamburg): Einfluß von Alkaloiden auf Vitalfärbung.

Erscheint ausführlich in Pflügers Archiv.

C. G. Santesson (Stockholm)[1]: Ein eigentümliches Pfeilgift aus der Goajiro-Halbinsel von Südamerika.

Die Pfeilspitzen bestehen aus Schwanzstacheln gewisser Rochen, die von den Wilden mit einem Brei von verfaulten Tieren (angeblich Schlangen, Kröten u. dgl.) bestrichen sind. Nach Angabe von Forschungsreisenden (vgl. auch L. Lewin, »Die Pfeilgifte«, neue Aufl., S. 434) sollen die Schüsse solcher Pfeile »nach wenigen Tagen unter schmerzhaften Konvulsionen« töten. Die »Pfeilgiftmasse« Fröschen und weißen Mäusen subkutan beigebracht, ruft Infektion hervor. Dr. G. Thorell, Assistent der pharmakolog. Abteil. des Carolin-Instituts zu Stockholm, hat sowohl von der »Giftmasse« als aus infiziertem Tiermaterial Bazillen gezüchtigt, die dem Tetanuserreger ganz ähnlich sind, ohne doch bis jetzt die Identität völlig nachweisen zu können. Eine infizierte Maus starb nach etwa 30 Stunden in typischem Tetanus.

C. G. Santesson (Stockholm): Einiges über die Muskelwirkung der Saponine[1]).

Verf. teilt einige Versuche mit über die Muskelwirkung verdünnter Dekokte ($^1/_2$—2 %) an verschiedenen Polygaladrogen. Die Experimente wurden mit dem kleinen Trogapparat von R. Boehm angestellt, die Muskeln (Froschsartorius) also in die Flüssigkeit versenkt und mit maximalen Öffnungsinduktionsschlägen gereizt. Bei Einwirkung der Giftlösung trat oft, wie Lautenbach früher beschrieben hat, eine mehr oder weniger starke Spontankontraktur auf. Bei elektrischer Reizung stieg diese noch mehr an, und der Muskel führte dazu noch Zuckungen aus, so daß die maximale Verkürzung 2—3 mal größer als vor der Vergiftung wurde. Nach vorsichtiger Dehnung wieder von Zeit zu Zeit gereizt, zeigte der Muskel nur geringe oder keine Kontraktur. Die Zuckungen nahmen aber

1) Die Mitteilungen wurden von Herrn Prof. Dr. A. Jarisch vorgetragen.

immerfort ab und nach einiger Zeit trat vollständige Lähmung ein, um so früher, je stärker die Lösung oder die Wirkung des betreffenden Saponins war. Wie Coffein, Chinin, Veratrin u. a. rufen auch die Saponine zuerst gesteigerte Leistung und Kontraktur, später Lähmung der quergestreiften Muskelsubstanz hervor.

Schüller (Köln): Warum verhindern die Lokalanästhetika die Coffeinstarre des Muskels?

Coffein geht mit Novokain eine Komplexverbindung ein, ähnlich wie mit Na. benzoicum oder Na. salicylicum; hierdurch steigt die Löslichkeit so stark, daß z. B. 1 g Coffein mit äquimolekularer Menge Novokain 1,3 g sich glatt in 5 ccm Wasser lösen. In Lösung befindet sich — sowohl bei Novokain wie bei Na. salicylicum — ein Gleichgewicht nach dem Typus

$$\text{Coffein} + \text{Novokain} \rightleftarrows [\text{Coffein} \cdot \text{Novokain}],$$

das um so mehr nach rechts verschoben ist, je mehr Novokain bzw. Na. salicylicum zugesetzt ist.

Dementsprechend sinkt der Teilungskoeffizient von Coffein zwischen Chloroform/Wasser bei steigendem Novokainzusatz (Na. salicylicum) schließlich bis fast auf Null. Die Konzentration des freien Coffeins wird also durch Novokain herabgedrückt, und gleichsinnig mit dieser »Verdünnung« der Coffeinlösung sinkt natürlich der pharmakologische Effekt am Muskel, die Latenzzeit bis zum Eintritt der Starre wird durch steigenden Novokainzusatz immer mehr verlängert, bis schließlich die wirksame Grenzkonzentration des Coffeins unterschritten ist und der Muskel überhaupt nicht mehr erstarrt. Die Lokalanästhetika greifen also in diesem Falle nicht am Muskel, sondern am Coffein an, der Antagonismus spielt sich außerhalb der Zelle ab, nicht in den eigentlichen Zellbestandteilen, wie es z. B. für den Kochsalz-Sublimatantagonismus schon bekannt ist.

Der fragliche Antagonismus ist somit nicht eine Funktion der lokalanästhetischen Kraft, sondern der Stärke der Komplexneigung, so daß in der Tat Lokalanästhetika mit starker Komplexneigung (in vitro bestimmt) auch starke Schutzwirkung am Muskel zeigen, z. B. Novokain, während z. B. Atropin oder Alypin mit schwacher Komplexneigung den Muskel vor Coffeinstarre auch kaum zu schützen vermögen.

Endlich vermögen — in Übereinstimmung mit dieser Theorie — auch Na. salicylicum und Na. benzoicum, sowie eine Reihe anderer Substanzen, die zwar Komplexbildner aber keine Lokalanästhetika sind, die Coffeinstarre zu hemmen.

Wie weit dieses hier entwickelte Prinzip auch anderen Antagonismen zugrunde liegt, z. B. Muskarin-Cholingruppe gegen Atropin, darüber sind Versuche im Gange; jedenfalls scheint der Antagonismus Novokain-Veratrin ebenfalls dem Coffeintypus zu folgen, denn auch die Veratrinbase wird durch Novokain zur Lösung gebracht.

Riesser (Greifswald).

Die vom Vortragenden früher aufgestellte Theorie der Kreatinbildung aus Harnstoff und Betain bzw. Cholin setzt die intermediäre Bildung ent-

weder von Cyanamid oder von Isoharnstoff voraus. Im Hinblick hierauf angestellte Versuche ergaben eine erhebliche Steigerung der Kreatinausscheidung sowie des Muskelkreatins nach Injektion von 1—2 g Äthylisoharnstoff-Hydrochlorid. Die Deutung des Versuchsergebnisses wird indessen erschwert durch die Möglichkeit einer durch Spaltung des Chlorids eintretenden Azidose. — Die von Pekelharing und van Hoogenhuyze aufgestellte Theorie vom Zusammenhang zwischen Tonus und Muskelkreatin beruht u. a. auf Versuchen, in denen durch rhythmische Reizung von Muskeln, die mit »tonus«steigernden Mitteln, wie Coffein, Veratrin, Rhodunid, $CaCl_2$ vergiftet waren, Kreatinvermehrung beobachtet wurde. Wiederholung dieser Versuche haben den Vortragenden gemeinsam mit Hamann zu vollkommen negativen Ergebnissen geführt. Da auch die übrigen der Theorie zugrunde gelegten Versuche einer Nachprüfung zum großen Teil nicht standhielten, kann die Theorie von Pekelharing zur Zeit nicht als genügend begründet betrachtet werden.

Schlossmann (Heidelberg): Über den Kreatingehalt des Froschmuskels bei Reizung.

Durchspült man die eine Hinterpfote eines Frosches mit Ringerlösung und reizt mit Induktionsschlägen den Muskel bis zur Ermüdung, während die andere Hinterpfote vor Beginn des Versuchs abgeschnitten und als Kontrolle verarbeitet wird, so findet sich bei Winterfröschen eine erhebliche Zunahme des Kreatins im gereizten Bein. Bei Sommerfröschen ist dagegen eine Zunahme nicht vorhanden. Der Unterschied kommt hauptsächlich dadurch zustande, daß der Kreatingehalt, auf die Muskeltrockensubstanz berechnet, bei den Winterfröschen erheblich niedriger ist als bei Sommerfröschen. Bei Reizung nähert sich scheinbar der Kreatingehalt des Muskels des Winterfrosches dem des Sommerfrosches an.

Zur Erklärung dieses eigentümlichen Verhaltens ist daran zu denken, daß vielleicht ein ähnlicher Vorgang vorliegt, wie Lesser für den Kohlehydratstoffwechsel des Winterfrosches gefunden hat, indem im Winter der Glykogenvorrat infolge einer Inaktivierung des diastatischen Fermentes gewissermaßen unausnutzbar ist. Wenn für den Eiweißstoffwechsel ein Analogon hierfür auch noch nicht bekannt ist, so zeigt doch Liebigs Beispiel des gehetzten Fuchses, daß nach völliger Erschöpfung der Kohlehydrate im Muskel offenbar aus Eiweiß Kreatin gebildet wird. Vielleicht liegt etwas ähnliches beim arbeitenden Muskel des Winterfrosches vor, und es treten bei der Muskelzuckung bei unausnutzbarem (Lesser) Kohlehydrat andere energieliefernde chemische Reaktionen ein, als deren Endprodukt Kreatin entsteht.

Jost und Janssen (Freiburg): Über den Stoffwechsel der Skelettmuskel nach intravenöser Milchsäureinjektion.

Verfasser haben untersucht, ob die vom Kreislauf versorgte aber durch Nervendurchschneidung ruhig gestellte Skelettmuskulatur des Hundes imstande ist, vom Blut aus Milchsäure aufzunehmen, zu verbrennen oder in höhere Kohlehydrate umzuwandeln. Es wurde deshalb Hunden 1—10 g Milchsäure in gepufferter Lösung langsam intravenös zugeführt. Vor, wäh-

rend und nach der Infusion wird mit der Methode van Verzár die in der Minute durch die Unterschenkelmuskulatur fließende Blutmenge bestimmt. Hierdurch und durch Analysen des Arterien- und Muskelvenenblutes auf Sauerstoff, Glukose und Milchsäure wird der Sauerstoff-, Milchsäure- und Glukoseumsatz der Unterschenkelmuskulatur berechnet. Außerdem wird in der Muskulatur der Gehalt an Kohlehydrat und Milchsäure vor und nach der Infusion bestimmt. Die Versuche ergaben während der Infusion eine Milchsäureaufnahme durch die Muskulatur. Nach der Infusion diffundiert aber die in die Muskulatur eingewanderte Milchsäure wieder ins Blut zurück. Eine Steigerung der Oxydationen oder eine Umwandlung in höhere Kohlehydrate (Glukose oder Glykogen) konnte in der Muskulatur nicht beobachtet werden. Es beteiligt sich demnach im Warmblüterorganismus die durch Nervendurchschneidung ruhig gestellte Skelettmuskulatur nicht oder in nicht meßbar geringem Umfang an der Wegschaffung der Milchsäure aus dem Blut.

Handovsky, Stämmler und v. Trossel: Zur inversen Adrenalinwirkung.

Wir haben gelegentlich beobachtet, daß nicht zu oxydreiche Silbersole, die man Kaninchen intravenös injiziert, bewirken, daß hinterher injiziertes Adrenalin eine inverse Wirkung ausübt; histologische Untersuchungen des einen von uns (S.), die über das Verbleiben des Silbers Aufschluß geben sollten, haben noch keine eindeutigen Resultate ergeben. Die Silbersole waren, um Schutzkolloide auszuschalten, in destilliertem Wasser injiziert; es war daher daran zu denken, daß dieses an der Wirkung beteiligt ist; wir untersuchten daher die Wirkung von intravenös injiziertem destillierten Wasser auf die Adrenalinempfindlichkeit des Kaninchenblutdruckes. Die Versuche sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Versuch Nr.	H_2O		Blutdruck		Adrenalinempfindlichkeit nach der Wasserinfusion
	in ccm	in Sekunden	vor	nach der Infusion	
16	3,3	150	78	78	—
17	2,6	240	70	82	—
18	4,0	240	88	92	—
19	3,6	360	74	110	—
20	8,0	100	114	52	θ
21	2,7	450	82	82	—
22	2,0	30	88	40	θ

Es ergab sich zunächst ein Unterschied, der mit der Geschwindigkeit der Infusion zusammenhängt; schnelle Injektion kleiner Mengen destillierten Wassers bewirken Blutdrucksenkung und keine Veränderung der an der Grenzkonzentration gemessenen Adrenalinempfindlichkeit des Blutdruckes; langsame Injektionen bewirken meist Blutdrucksteigerung und stets eine deutliche Abschwächung der Adrenalinempfindlichkeit, gelegentlich auch inverse Wirkung; diese Wirkungen traten auch nach Vagusdurchschneidung

auf; dieselben Wirkungen ließen sich auch durch größeren Aderlaß (20 bis 30 ccm) erzielen. Zur Analyse dieses Phänomens wollten wir zunächst im Sinne der Auseinandersetzungen des gestrigen Vortrages (vgl. oben) die durch die Infusion von Wasser bedingten kolloiden Veränderungen des Blutserums untersuchen; das war aber bei Kaninchen unmöglich, da schon kleine Aderlässe (5 ccm) Veränderungen der kolloiden Struktur bewirken (Doerr). Wir mußten uns daher begnügen, zunächst indirekte Veränderungen aufzusuchen und wählten dazu aus naheliegenden Gründen das Säure-Basengleichgewicht. Gleichzeitige Infusion von n/10000 HCl bewirkte unter den gleichen Bedingungen eine Abschwächung der Adrenalinempfindlichkeit des Kaninchenblutdruckes; Infusion von 5 %iger Sodalösung eine beträchtliche Verstärkung der Blutdruckwirkung des Adrenalins.

Bewirkt das Wasser gleichfalls eine Säuerung? Nach eigenen Untersuchungen rufen die intravenösen Injektionen kleiner Mengen Wassers Abnahmen der Alkalireserve hervor, die von kurzer Dauer sind. Wie wir inzwischen lasen, hat Odeira (The Tohoku Journal of experimental Medicine 1924, Bd. 4, S. 538) bei der Injektion größerer Mengen Wassers (15—19 ccm) gleichfalls Verminderungen der Alkalireserve des Serums beobachtet, wenn das Wasser, wie unseres, 20° hatte. Ob und wie die Verminderung der Adrenalinempfindlichkeit mit der Säuerung zusammenhängt, ließ sich nicht eindeutig entscheiden; die Versuche müssen darum an größeren Tieren fortgesetzt werden. Hervorgehoben sei noch, daß Säuerungen und Alkalisierungen des Blutserums die Blutdruckwirkung und auf die hyperglykämisierende Wirkung des Adrenalins entgegengesetzt beeinflussen.

Haffner: Studien zur Gewöhnung an Schlafmittel[1]).

Bei einer Prüfung von Alkylhomologen des Veronals an Kaulquappen wurde beobachtet, daß tiefnarkotisierte Tiere sich in der Narkotikumlösung nach einiger Zeit vollständig erholten und narkosefrei blieben, während neu zugegebene Kaulquappen narkotisch wurden, somit Gewöhnung an sonst wirksame Narkotikumkonzentration erfolgte. Weitere Versuche (zusammen mit Dr. Wind) ergaben, daß diesem Vorgang eine Verschiebung der Grenzkonzentrationen um 100—200 % zugrunde liegt, daß dasselbe auch bei Narkotika anderer Gruppen eintritt (Sulfonal, Trional, Urethan, Hedonal), daß die Gewöhnung an eines dieser Narkotika gleichzeitig auch gegen die anderen schützt und daß diese Resistenzerhöhung der Tiere nach 1—2 tägigem Aufenthalt in frischem Wasser wieder verschwunden ist. Durch Vorbehandlung mit niederen Konzentrationen lassen sich die Kaulquappen in sonst narkotisierende Konzentrationen hineingewöhnen, ohne daß ein Narkosestadium durchlaufen wird. Auf diese letztere Weise gelingt es, auch Frösche in sonst wirksamen Konzentrationen narkosefrei zu halten.

Versuche zur Aufklärung des Gewöhnungsvorganges haben noch keine Klarheit gebracht. An isolierten Organen (Herz, Muskel, Nervenstamm) waren vergleichbare Gewöhnungserscheinungen nicht zu erreichen. Bei

1) Erscheint im Arch. f. exper. Path. u. Pharm.

Versuchen die Narkoseempfindlichkeit zu beeinflussen, ließ sich an Kaulquappen feststellen, daß Durchlüftung schon mit 5 Vol.% Kohlensäure, ebenso Erhöhung des osmotischen Druckes der Außenlösung durch NaCl die Narkose verstärkt. Die Narkosegrenzkonzentrationen isolierter Organe ließen sich weder durch Variation der Kationenkonzentrationen (Ca, K) oder der pH noch durch Saponinvergiftung beeinflussen; es wurden deshalb Zweifel geäußert, ob der Narkose ein direkter Eingriff in kolloidchemische Zellvorgänge zugrunde liege.

G. Joachimoglu und A. Metz: Über den Antagonismus zwischen Insulin und Hypophysenpräparaten.

In Versuchen an Kaninchen wird gezeigt, daß die durch Insulin hervorgerufene Hypoglykämie durch Hypophysenpräparate antagonistisch beeinflußt wird. Bei gleichzeitiger subkutaner Applikation von Insulin und Hypophysenpräparaten nimmt der Blutzuckergehalt nicht ab. Es wird darauf hingewiesen, daß diese Wirkung zur Auswertung von Hypophysenpräparaten benutzt werden kann. Die Wirkung von Hypophysenpräparaten auf den Uterus wird in der gleichen Weise durch Insulin gehemmt. Diese Wirkung tritt nur bei gleichzeitiger Applikation beider Gifte hervor; hat die Hypophysenwirkung eingesetzt, so bleibt Insulin ohne Einfluß. Insulin allein wirkt auf den Uterus nicht.

H. Menschel (Köln): Zur Physikochemie der Keratinsubstanzen der menschlichen Haut (Nägel, Haare, Epidermis) und ihre pharmakologische Beeinflußbarkeit.

Die Keratinsubsubstanzen (Nägel, Haare, Epidermis) weisen das Gesetz der Säurefestigkeit (im Bereich eines ph 1,0—11,5 nur geringe Quellung) und relativen Alkaliempfindlichkeit auf (im Bereich eines ph 11,5—13,0 rasch ansteigende Quellung) die Alkalieinwirkung besteht in Quellung und nachfolgender Peptisation bis zur klaren, schaumbildenden kolloiden Lösung. Säuren haben nach monatelanger Einwirkung keine stärkere Quellwirkung wie Aqua dest. Die Alkalien haben bei gleicher molarer Konzentration verschiedene Quellwirkung (Kalium am stärksten, Natrium schwächer, am schwächsten Ammoniak). Daher in fast allen starken Ätzmitteln Kal. fus. Sulfhydrate in 25%iger Lösung nehmen eine Sonderstellung ein (noch stärkere Quellwirkung). Das Calcium ist durch seine geringe Löslichkeit in der Quellwirkung sehr gering, keine nachfolgende Peptisation. Für die Therapie sind Veränderungen der elastischen Eigenschaften der Keratinsubstanz wichtig. Dazu Konstruktion eines Haardehnungsapparates. Die Alkalien überdehnen das Haar und die Haut sehr rasch, Sulfhydrate setzen die Reißfestigkeit herab. Trichloressigsäure überdehnt die Keratinsubstanz und setzt die Reißfestigkeit herab. Bezüglich dieser Eigenschaften besteht eine vollständige konstitutionschemische Reihe von der Essigsäure über die Mono-Difloressigsäure zur Trichloressigsäure. Die Alkalieinwirkung auf die Keratinsubstanz ist weitgehend auswaschbar. Quellwirkung von Säuren auf die noch nicht verhornte Epidermiszelle schafft Besonderheiten. Es gibt eine wirkliche Keratolyse der Epidermiszelle durch Alkalien und eine Scheinkeratolyse (Durchriß im Stratum hiopidum) durch Quellwirkung auf

die Zellen des Rete Malpighi (hier insbesondere Essigsäure, Ameisensäure, Buttersäure, Zitronensäure, Milchsäure): anorganische Säuren (Schwefelsäure, Salzsäure, Salpetersäure) machen Quellungsstraßen beim Eindringen ins Stratum corneum, vor allem längs der unverhornten Zellschicht, ebenso Aqua dest. Bei den erstgenannten Säuren diffuses rasches Eindringen ins Stratum corneum, bei letzteren mangelhafte Auflockerung. Die Doppelbrechung des Stratum corneum weist Besonderheiten unter der Einwirkung der Quellwirkung der Säuren (Abnahme der Doppelbrechung) und durch Wassernutzung bei Einwirkung von Alkohol absolutos auf (Zunahme der Doppelbrechung).

Rost: Über die Giftigkeit von Bariumsulfat.

W. Lipschitz (Frankfurt a. M.): Blutfarbstoffkatalysen und Blutgifte.

Oxyhämoglobin katalysiert den oxydoreduktiven Zerfall von anorganischen Hydroxylamin unter Bildung von $^1/_3$ Mol Ammoniak, $^1/_3$ Mol gasförmigen Stickstoff und von Nitrit; dabei geht es selbst in Methämoglobin über, das gleichfalls — ebenso wie Kohlenoxyd- und Stickoxydhämoglobin — als Katalysator wirksam ist; Cyanhämoglobin katalysiert erheblich schlechter. Durch 1 Mol Blutfarbstoff werden mehr als 24 Mol NH_2OH in NH_3 überführt; die Ammoniakkurven ähneln Adsorptionsisothermen; die Umwandlung wird durch Vorbehandlung des Blutes mit NH_3, N_2, N_2O, NO, $NaNO_2$ nicht gehemmt. Ebenso war Gegenwart von 6 Mol Äthylalkohol oder Röntgenbestrahlung oder Fällung des Blutfarbstoffes mit kolloidalem Eisenhydroxyd ohne hemmenden Einfluß auf die Katalyse. Erwärmt man die 5 oder 10%ige Oxyhämoglobinlösung 3 Std. auf 37°, bleibt die Reaktionsgeschwindigkeit normal (= 100%), erwärmt man 20 Min. auf 56°, sinkt sie auf 75%, erwärmt man 1 Min. auf 100°, sinkt sie auf 10%; Hämatinlösung aus kristallisiertem Hämin katalysiert kaum noch. Reduziertes Hämoglobin katalysiert den Hydroxylaminzerfall unter Methämoglobinbildung nach anderer Richtung: es entsteht $^1/_2$ Mol NH_3, etwa $^1/_4$ Mol N_2 und ebenfalls Nitrit, das im Ultrafiltrat mit dem Ilosvagschen Reagens nachgewiesen wurde.

Oxyhämoglobin und Hämoglobin sind also nicht gleichartige Katalysatoren. Methämoglobinbildung tritt ein als Folge des Überganges von NH_2OH in NH_3 und als Wirkung gebildeten Nitrits.

Ph. Ellinger und A. Hirt: Zur Innervation der Niere.

Im Gegensatz zu den früheren Anschauungen, daß die Niere in der Hauptsache von Vagus und Splanchnikus innerviert wird, zeigt die genaue anatomische Untersuchung eine wesentlich umfassendere Innervation des Organs. Es kommen bei den Hauptversuchstieren (Hund, Katze, Kaninchen) neben dem Splanchnicus major mehrere Splanchnici minores und einige direkte Bauchsympathikusäste für die Innervation der Niere in Betracht. Außerdem treten aus dem Ganglion coeliacum, das den Vagus und Teile des Splanchnicus major aufnimmt, mehrere Äste zur Niere. Es zeigt sich, daß der Anteil des Splanchnicus major den anderen Ästen gegenüber zurücktritt, und daß der Vagus, wenn überhaupt, dann nur über das

Ganglion coeliacum zur Niere tritt. In bezug auf den Faserverlauf läßt sich zeigen, daß die Splanchnici minores scheinbar aus den Spinalnerven kommend über den Grenzstrang hinweg direkt zur Niere ziehen. Beim Übertritt über die Grenzstrangganglien geben sie nur teilweise einen sehr schwachen Ast zu dem betreffenden Grenzstrangganglion ab. Die Frage der Unterbrechung der einzelnen Fasern soll durch Untersuchungen, die noch im Gange sind, geklärt werden. Diese anatomischen Befunde zwangen zu einer erneuten Untersuchung der physiologischen Bedeutung der einzelnen Nerven. Die Untersuchungen wurden so ausgeführt, daß die Nerven der einen Niere einzeln durchschnitten wurden und der Harn aus beiden Nieren durch Uretherenkatheter getrennt aufgefangen wurde. Es wurde also immer eine intakte Niere als Kontrollorgan benutzt. Es wurden sowohl akute wie chronische Versuche angestellt, letztere über mehrere Tage und Wochen ausgedehnt.

Ph. Ellinger und A. Hirt: Zur Funktion der Nierennerven.

Mit der vorstehend beschriebenen Methodik wurden bei Hunden mit nervenintakten Nieren Urin aufgefangen, der auf beiden Seiten hinsichtlich Menge und einzelnen Qualitäten annähernd gleich war. In Fällen, in denen der Urin der beiden Nieren vor der Nervendurchschneidung differierte, lagen stets pathologische Veränderungen der Niere zugrunde. Aber auch hier war die Wasserstoffionenkonzentration der beiden Nieren stets gleich. Hinsichtlich der Funktion lassen sich vier verschiedene Gruppen von Nerven unterscheiden. 1. Die unteren Grenzstrangfasern, 2. der Splanchnicus major, 3. die Splanchnici minores, 4. der Vagus. Die Durchschneidung der unteren Grenzstrangfasern läßt Menge, Chlor, spez. Gewicht, Harnsäure, Gesamtstickstoff unverändert. Sie vermehrt in beträchtlicher Weise die Ammoniakbildung und die Phosphatausschüttung, ebenso die ausgeschiedene Gesamtsäure. Die Titrationsazidität und die Wasserstoffionenkonzentration wird durch die Durchschneidung der unteren Grenzstrangfasern stets verändert, bald vermehrt bald vermindert, je nachdem ob die Ausschüttung der (sauren) Phosphate oder des (alkalischen) Ammoniaks überwiegt. Antagonistisch wirkt die Durchschneidung des Splanchnicus major. Sie läßt die gleichen Qualitäten wie die des unteren Grenzstranges unbeeinflußt, vermindert die Ammoniakbildung, die Phosphatausscheidung und die Säureausscheidung. Die Wasserstoffionenkonzentration wird stets verändert, bald vermehrt bald vermindert, ebenso die Titrationskaleszenz. Die isolierte Durchtrennung des Splanchnici minores ruft eine echte Verdünnung des Urins auf der entnervten Seite hervor. Die Menge wird stets vermehrt, das spez. Gewicht vermindert, die Wasserstoffionenkonzentration bleibt völlig unverändert. Alle übrigen Qualitäten werden relativ vermindert, absolut in unveränderter Höhe oder gering vermehrt ausgeschieden. Eine Ausnahme hiervon macht das Kochsalz, zum Teil auch die Phosphate. Ihr Spiegel im Urin ist abhängig von der Höhe des Spiegels im Blute. Während beim normalen Kochsalzgehalt im Blute die Urinchlormenge relativ vermindert, absolut nur gering erhöht ist, werden bei hohem Blutkochsalzgehalt die Chloride im Urin relativ und absolut vermehrt ausgeschieden. Die Durchschneidung des Vagus allein wirkt auf den Urin

beider Seiten in gleicher Weise ein, da derselbe Vagus beide Nieren gleichmäßig versorgt. Wird jedoch nach der Durchschneidung des Splanchnici minores der Vagus durchschnitten, so wird die schon vorher erhöhte Urinmenge beträchtlich weiter gesteigert. Es wurden ferner Fasern aufgefunden, deren Verlauf noch nicht völlig geklärt ist und deren Durchschneidung eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung hervorruft. Diese Fasern verlaufen bald mit dem Splanchnicus major bald mit dem obersten Splanchnicus minor in einem Falle auch mit dem Vagus in der Gegend seines Eintrittes in das Ganglium coeliacum.

J. Geppert: Zur Theorie der Seifenwirkung.

Meine Untersuchungen gingen von der Beobachtung aus[1]), daß eine einfache Benetzung mit Wasser ausreicht, um Öle, die an Filtrierpapier, Leinen usw. haften, abzulösen. Da Seifen, Galle und ihre Präparate und ähnliche Stoffe wesentlich stärker benetzen, lag es nahe, von diesem Gesichtspunkte aus ihre Einwirkung auf schwer benetzbare Materie zu untersuchen, denn Ruß, Staub, Fett und ähnliche beschmutzende Substanzen fallen unter diese Kategorie. Es ist zweckmäßig, die Untersuchungen am Paraffin, als Muster eines schwer benetzbaren Stoffes zu beginnen. Man überzieht bei mäßiger Wärme eine Glasplatte mit einer dünnen Paraffinschicht, läßt erstarren und bringt einen Tropfen einer klaren Lösung von ölsaurer Seife darauf. Nach einiger Zeit wird diese Stelle milchig, und bleibt so auch nach Abwaschen mit Wasser. Spritzt man sie dann mit der Spritzflasche energisch an, so löst sie sich ab, und es bleibt eine kreisförmige Lücke in der Paraffindecke. Die Seife war ins Paraffin eingedrungen und hatte dasselbe ablösbar gemacht. Das Eindringen scheint verständlich, denn eine solche Paraffinplatte erscheint unter dem Mikroskop aus zahlreichen kristallartigen Gebilden zusammengesetzt, die einzeln nacheinander von der Seife benetzt werden. Mit Alkalien erzielt man keinen Erfolg. Überzieht man eine Glasschicht in derselben Weise mit Rindertalg (S. P. etwa 45° C) so erhält man das gleiche Resultat. Nur erhält man hier denselben Erfolg auch mit Alkalien, vermutlich, weil sie mit den freien Säuren des Fettes Seife bilden. Bei Kolophonium und ähnlichen Stoffen kann man ähnliche Wirkungen beobachten. Dieselbe Art des Eindringens beobachtet man nun auch bei Staub (am einfachsten aus einem Staubsauger zu erhalten) und bei Ruß. Auch sie bestehen aus feinen Partikeln, sind von Wasser nicht benetzbar, wohl aber von Seifenlösung, und gestatten daher derselben auch den Eintritt in tiefere Schichten. Am klarsten sieht man den Vorgang an Rußschichten auf Glas. Hier breitet sich ein Tropfen Seifenlösung auf der Rußschicht aus, und durchsetzt sie ferner, wie man auf der Rückseite ohne weiteres erkennt. Stellt man die Rußplatte in Seifenlösung, so fällt der Ruß in feineren und gröberen Stücken ab.

Schüttelt man Ruß mit einer Seifenlösung, so erhält man eine richtige kolloidale Lösung, eine tintenartige Flüssigkeit; das bedeutet, daß die

1) Die Wirkung unserer Reinigungsmittel von J. Geppert, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 51.

Seifenlösung bis zu den feinsten Partikeln vorgedrungen ist. Soll der Versuch streng beweisend sein, so muß man Ruß wählen, der sich mit Wasser beim Schütteln nicht im Geringsten benetzt. Man erhält ihn beispielsweise, wenn man eine Nickelplatte etwa 5 cm über den Docht einer etwa 20 cm hohen Benzolflamme langsam hin und her bewegt. Eine Probe dieses Rußes, mit Wasser im Reagenzglas geschüttelt, steigt nachher darin restlos auf. Weiterhin ist es zweckmäßig reine Ölsäureseife für diese Versuche zu wählen, wegen der Klarheit ihrer Lösungen. 25 ccm einer solchen 0,05 %igen Seifenlösung geben mit 50 mg Ruß noch eine recht beständige Kolloidallösung. Doch sind solche Kolloidlösungen nur mit dem ursprünglichen unveränderten Ruß möglich. Extrahiert man aber die den Kohlenstoffkristallen beigemengten anderen Flammenprodukte mit Schwefelkohlenstoff sorgfältig im Soxhletapparat, so hinterbleibt auf dem Filter nach Verdunstung des Schwefelkohlenstoffes eine relativ harte, und (im Gegensatz zum ursprünglichen, weicheren Ruß) leicht fein pulverisierbare Kohlenstoffmasse. Sie ist von Wasser nicht benetzbar, wohl aber von Seifelösung, in der sie beim Schütteln untersinkt. Doch ist es nicht möglich mit diesem Material eine kolloidale Lösung zu erzielen. Offenbar ist der Zusammenschluß der einzelnen Kohlenstoffpartikeln nach Fortfall der extrahierten Stoffe ein so enger, daß die Seife nicht mehr eintreten kann. Der zur Extraktion verwandte Schwefelkohlenstoff ist tiefbraun gefärbt und man gewinnt daraus beim Abdampfen einen braunschwarzen festen Körper, der bei 150—160° C schmilzt. Die Substanz ist von Wasser nicht benetzbar, sinkt aber beim Schütteln mit Seifenlösung darin unter, jedoch ohne Bildung einer kolloidalen Lösung. Offenbar umhüllt die Substanz im Ruß die feinsten Kohlepartikeln und stellt eine lockere Verbindung zwischen ihnen her. In dieses Gefüge dringt die benetzende Seifenlösung ein. Übrigens fand ich die gleiche Substanz im Ruß aus Benzol-, Petrol- und Ölflammen aus Olivenöl.

Nach den bisherigen Darlegungen würde der Ruß ein Testobjekt dafür sein, ob eine Substanz Seifenwirkungen besitzt. Sehr klar tritt hier der Unterschied gegen die Alkalien hervor. Nach der bekannten Emulsionstheorie müßten diese den Seifen sehr nahe stehen, denn sie emulgieren Fette ebensogut. Dagegen tritt bei der Rußprobe ein fundamentaler Unterschied hervor, denn sie lösen Ruß nicht, und benetzen ihn überhaupt nicht. Indes kann man mit Rußplatten noch viel sinnfälligere Demonstrationen solcher Art anstellen, wenn man den »Rußspiegel« benutzt. Man erhält ihn, wenn man eine Rußplatte in ein Becherglas mit Wasser so eintaucht, daß das Licht vom Fenster oder von einer anderen Lichtquelle schräg auf dieselbe fällt, so daß die Strahlen vom Auge reflektiert werden können. Man erblickt dann bei Benutzung des Tageslichtes einen Silberspiegel im Wasser. Ersetzt man das Wasser durch eine dünne Seifenlösung (etwa 0,1 %ig) so zieht sich der Spiegel in einzelne das Licht stark reflektierende Luftblasen zusammen. Die Erklärung ist einfach: An der Grenze von Wasser und der Luftschicht, die den Ruß überzieht, findet Totalreflektion statt. Bei Benetzung der Oberfläche zieht sich die Luftschicht zurück. Dabei ist die Grenze der Konzentrationen bei der ein sofortiges Verschwinden des Spiegels eintritt, relativ scharf. Während die genannte 0,1 %ige Lösung fast sofortiges Verschwinden hervorbringt,

braucht eine 0,075 %ige immer schon eine Anzahl Sekunden. Man hat daher ein, selbstverständlich ungefähres, Maß für die Wirkung einer Lösung. Alkalische Lösungen beeinflussen den Rußspiegel überhaupt nicht. Ist die Lösung undurchsichtig, wie z. B. bei der Stearinseife, so konstatiert man den Zeitpunkt, wann vollständige Benetzung, die auch nach dem Herausziehen der Platte aus der Lösung andauert, eintritt. Man kann so beispielsweise die Wirkung relativ geringer Erwärmungen bei der Stearinseife sehr schön demonstrieren.

Fasse ich das Resultat der Untersuchung zusammen so ergibt sich: Seifenlösungen, Lösungen cholsauren Natrons usw. dringen in schwer benetzbare Schmutzstoffe ein, und lösen sie ab: Es kann dabei zur Bildung kolloidaler Lösungen kommen, doch ist das kein Erfordernis.

Mitgliederliste
der
Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft.

Ach, Lorenz, Dr., Mannheim-Waldhof, Sandhöferstr. 116.
Adler, L., Prof. Dr., Frankfurt a. M., Arndstr. 25.
Aktiengesellschaft f. Anilinfabrikation. Berlin SO, Jordanstr. 36.
Ammelburg, Alfred, Dr., Direktor der Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brünig Höchst a. M.
Aschoff, L., Geh.-Rat Prof. Dr., Freiburg i/Br., Jakobstr. 29.
Asher, Leon., Prof. Dr., Bern, Bernerstr. 47.
Bachem, C., Prof. Dr., Bonn a. Rh., Heerstr. 11.
Baur, Priv.-Doz., Kiel, Pharmakol. Institut d. Universität.
Bayer, Gustav, Prof. Dr., Innsbruck, Speckbachergasse 25.
Benda, L., Dr., Mainkur b. Frankfurt, Bismarckstr. 8.
Blohm, Cösta, Dr., Stockholm, Lindingö Villastad.
Boedecker, Dr., i. Fa. I. D. Riedel, A.-G., Berlin-Britz, Ridelstr.
Boehm, Geh.-Rat Prof. Dr., Leipzig. Seeburgstr. 100 II.
de Boer, S., Priv.-Doz. Dr., Amsterdam, Zeilstraat 29.
Firma Boehringer, C. H. Sohn, Chemische Fabrik, Niederingelheim, a. Rh.
Bock, J. C., Prof., Kopenhagen, Juliane Maries-veg 20.
Bornstein, Prof. Dr., Hamburg 24, Pharmakol. Institut d. Universität, Eppendorfer Krankenhaus.
Bramigh, Fritz, Dr., Jena, Lutherstr. 139, I.
Brauer, L., Prof. Dr., Direktor d. Eppendorfer Krankenhauses, Hamburg, 20.
Firma Braun, Dr. Hans & Dr. Wilhelm, G. m. b. H. Hamburg, Bussestr. 11.
Bürgi, Emil, Prof., Bern, Pharmakol. Institut d. Universität.
Bylsma, Dr., Utrecht, Nobelstraat 33.
Cloetta, M., Prof. Dr., Zürich, Pharmakol. Institut d. Universität.
Doerr, Prof. Dr., Basel, Hygienisches Institut d. Universität.
Dohrn, Dr., Charlottenburg, Schloßstr. 67.
Edens, St., Prof. Dr., Blasien (südl. Schwarzwald).
Eichholtz, Dr., Freiburg, Pharmakol. Institut d. Universität.
Elfstrand, M., Prof., Dr., Upsala, Pharmakol. Institut. d. Universität.
Ellinger, Philipp, Dr., Heidelberg, Mozartstr. 7.
Embden, Prof. Dr., Frankfurt a. M., Souchastr. 3.
Engel, Prof. Dr., Dortmund, Säuglingsheim, Elisabethstr. 14.
Engelhorn, Dr., i. Fa. C. F. Boehringer & Söhne, G. m. b. H., Mannheim-Waldhof.

Falck, Geh.-Rat Prof. Dr., Kiel, Feldstr. 58.
Faust, E. St., Prof. Dr., Basel, Gartenstr. 73.
Felix, Kurt, Priv.-Doz. Dr., Heidelberg, Physiol. Institut.
Fleischhauer, Dr., Düsseldorf, Victoriastr. 17.
Flury, Prof. Dr., Würzburg, Pharmakol. Institut d. Universität.
Freund, Hermann, Prof. Dr., Münster, Pharmakol. Institut d. Universität.
Freund, Ernst, Prof. Dr., Wien III, Rudolf-Spital, Boerhavegasse.
Frey, E., Prof. Dr., Rostock, Pharmakol. Institut d. Universität.
Friedberger, Prof. Dr., Greifswald, Hygienisches Institut d. Universität.
Fromherz, K., Dr., München, Pharmakol. Institut d. Universität, Nußbaumstr.
Fröhlich, Alfred, Prof. Dr., Wien, Pharmakol. Institut d. Universität.
Führer, Prof. Dr., Bonn, Pharmakol. Institut d. Universität, Wilhelmstr.
Geppert, Prof. Dr., Gießen, Pharmakol. Institut d. Universität.
Grevenstok, A. Baambrugge (Holland).
Gros, O., Prof. Dr., Kiel, Pharmakol. d. Universität, Hospitalstr.
Gürber, A., Prof. Dr., Marburg a. L., Pharmakol. Institut d. Universität.
Haffner, F., Priv.-Doz. Dr., München, Pharmakol. Institut, Nußbaumstr.
Handovsky, Hans, Priv.-Doz. Dr., Göttingen, Herzbergerlandstr. 38.
Hartung, Dr., Dresden-Radebeul, Heydens chem. Fabrik.
Heffter, A., Geh.-Rat Prof. Dr., Berlin NW, Pharmakol. Institut d. Universität, Dorotheenstr. 28.
Hesse, Erich, Dr., Pharmakol. Institut d. Universität Breslau.
Heubner, W., Prof. Dr., Göttingen, Pharmakol. Institut d. Universität.
le Heux, Utrecht, Dr., Pharmakol. Institut d. Universität.
Heymann, Paul, Dr., Wiesbaden, Städt. Krankenhaus.
Hildebrandt, Dr., Heidelberg, Pharmakol. Institut d. Universität.
Holste, A., Prof. Dr., Jena, Pharmakol. Institut d. Universität.
Horsters, Hans, Dr., Nowawes bei Potzdam, Goethestr. 34.
Hörlein, Heinrich, Dr., Leiter d. Pharmazeutisch-wissenschaftl. Abt. d. Elberfelder Farbenfabriken, Elberfeld.
Impens, Dr., Vohwinkel i. Rh., Kirchstr. 8.
v. Issekutz, Prof. Dr., Kegea, (Ungarn) Calvariatér. 5.
Jacoby, C., Prof. Dr., Tübingen, Pharmakol. Institut d. Universität.
Jacoby, M., Prof. Dr., Berlin W., Derfflingerstr. 19.
Jarisch, Adolf, Prof. Dr., Innsbruck, Pharmakol. Institut d. Universität, Anatomiestr.
Joachimoglu, G., Prof. Dr., Berlin NW, Pharmakol. Institut d. Universität, Dorotheenstr. 28.
Jodlbauer, A., Prof. Dr., München, Tierärztl. Hochschule.
Keeser, Eduard, Dr., Berlin NW 7, Dorotheenstr. 28.
Kerb, Joh., Dr., Berlin-Dahlem, Podbielskiallee 59.
Kessler, Dr. med., Hamburg-Klein-Borstel, Kornweg 148.
Kionka, Prof. Dr., Jena, Pharmakol. Institut d. Universität.
Kish, Prof. Dr., Köln, Pathol.-physiol. Institut Lindenberg.
v. Knaffl-Lenz, Erich, Prof. Dr., Wien, Pharmakol. Institut d. Universität
Kochmann, W., Prof. Dr., Halle a. S., Magdeburgerstr. 22a.
Köbner, E., Dr., Mannheim, Vollinistr. 36.
Krahé, E., Dr., Köln, Pharmakol. Institut d. Universität Augusta-Hospital.
Külz, Fritz, Dr., Leipzig, Pharmakol. Institut. d. Universität, Liebigstr. 10.

Langecker, Hedwig, Dr., Prag II, Albertow 7. Pharmakol. Institut d. Universität.

Langer, H., Dr., Charlottenburg, Mommsenstr. 12.

Laquer, Priv.-Doz. Dr. med., Frankfurt a. M., Morgensternstr. 33.

Laquer, E., Prof. Dr., Amsterdam, Pharmakol. Laboratorium.

Lautenschläger, E., Prof. Dr., Höchst a. M., wissenschaftl. Abt. d. Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning.

Lenz, Emil, Priv.-Doz., Bern, Effingerstr. 4.

Leo, H., Geh.-Rat Prof. Dr., Bonn, Coblenzer Str. 93.

Leschke, Erich, Prof. Dr. med., Charlottenburg, Mommsenstr. 42.

de Lind, Dr., Utrecht, Pharmakol. Institut.

Lipschitz, Werner, Prof. Dr., Frankfurt a. M., Pharmakol. Institut d. Universität, Weigerstr. 3. Theodor Stern-Haus.

Loewe, Prof. Dr., Dorpat, Pharmakol. Institut d. Universität.

Loewi, O., Prof. Dr., Graz, (Steiermark), Pharmakol. Institut d. Universität.

Magnus, R., Prof. Dr., Utrecht, Pharmakol. Institut d. Universität.

Mangold, E., Prof. Dr., Berlin N., Invalidenstr. Physiol. Institut d. Landwirtschaftl. Hochschule.

Menschel, Dr., Adresse unbekannt.

Meyer, Erich, Prof. Dr., Göttingen, Med. Universitätsklinik.

Meyer, H., Geh.-Rat Prof. Dr., Wien XI, Karl Ludwigstr. 60.

Meyer, Kurt, Prof. Dr., Ludwigshafen a. Rh., Badische Anilinfabrik, Haupt laboratorium.

Miculicich M., Prof. Dr., Zagreb (Agram), Pharmakol. Institut.

Müller, Franz, Prof. Dr., Charlottenburg 9, Westend, Kastanienalle 39.

Naunyn, Geh.-Rat Prof. Dr., Baden-Baden, Waldstr. 3.

Neuschloß, Simon, Prof. Dr., Buenos Aires, Argentinien, Biol. Laboratorium, Hospital.

Noeggerath, Prof. Dr., Freiburg i. B., Kinderklinik d. Universität.

Noether, Paul, Dr., Freiburg i. B., Thurnseestr. 64.

Nonnenbruch, Prof. Dr., Würzburg, Friedenstr. 21.

Oppenheimer, Ernst, München, Dr., Wirzstr. 2.

Paul, Theodor, Geh.-Rat Prof. Dr. med. et phil., München, Barenstr. 48 II.

Pick, E. P., Prof. Dr., Wien IX, Pharmakol. Institut d. Universität, Währingerstr. 13a.

Pietrkowski, G., Dr., Freiburg i. B., Pharmakol. Institut d. Universität.

Pohl, Julius, Geh.-Rat Prof. Dr., Breslau, Pharmakol. Institut d. Universität.

Poulsson, E., Prof. Dr., Kristiana, Pharmakol. Institut d. Universität.

Rießer, Otto, Prof. Dr., Greifswald, Pharmakol. Institut d. Universität.

Rohde, Dr., Leverkusen b. Köln, Bayer & Co.

Rona, P., Prof. Dr., Berlin W, Landgrafenstr. 8.

Rost, E., Geh.-Rat Prof. Dr., Berlin-Dahlem, Bötticherstr. 14.

Sachs, H., Prof. Dr., Heidelberg, Bergstr. 55.

Santesson, C. G., Prof. Dr., Stockholm, Karolinsches Institut, Handtverkergaten 34, IV.

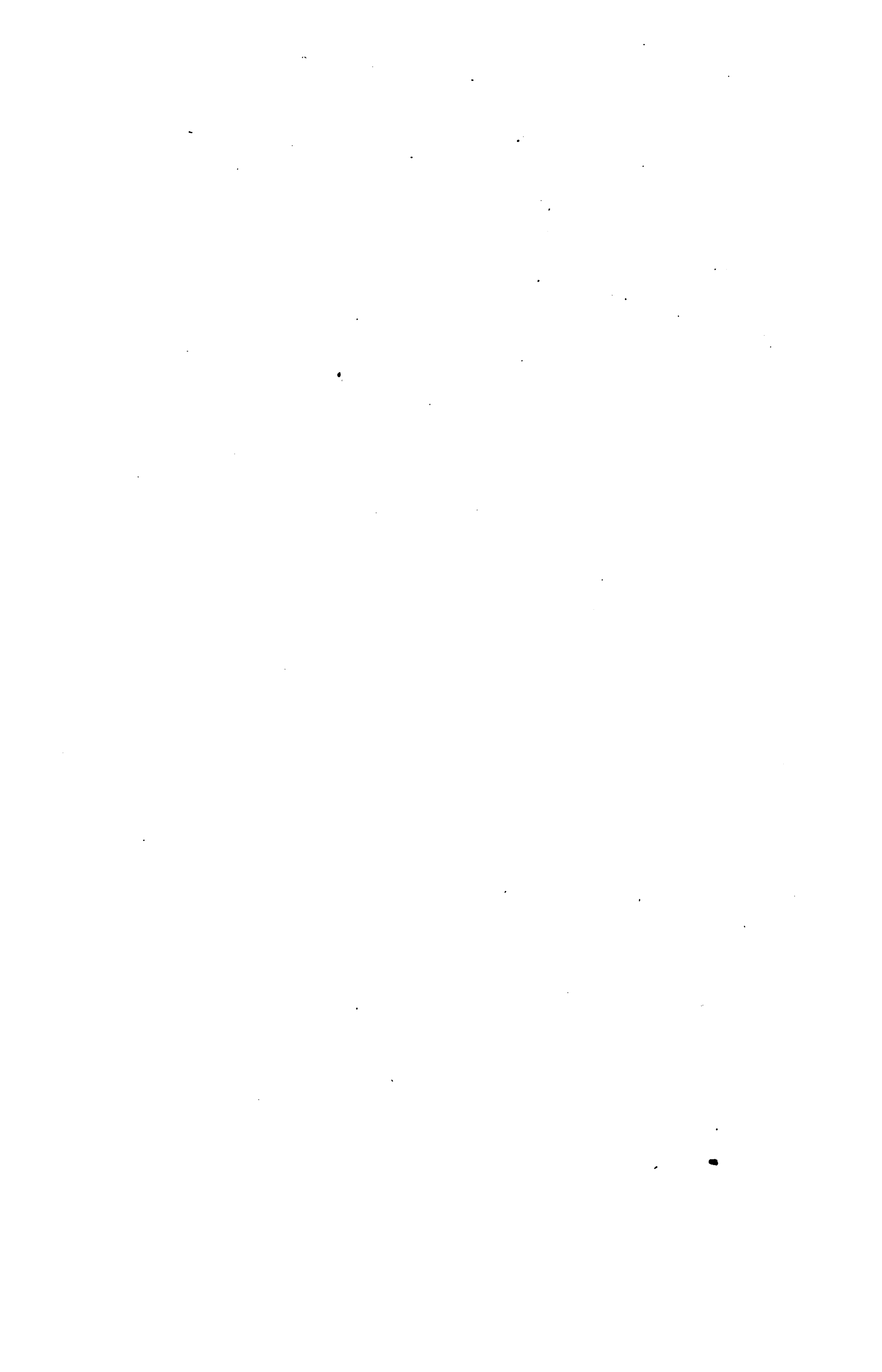
Schoeller, Prof. Dr., Berlin N, Chemische Fabrik von Schering, Müllerstr. 170.

Schoen, Dr., Würzburg, Med. Klinik, Luitpoldhospital.

Schulemann, Werner, Dr., Vohwinkel-Hammerstein, Bismarckstr. 99.

Schübel, Konrad, Prof. Dr., Erlangen, Pharmakol. Institut d. Universität.

Schüller, J., Prof. Dr., Köln, Pharmakol. Institut d. Universität. Augusta-Hospital.
Seyderhelm, Prof. Dr., Göttingen, Med. Universitätsklinik.
Sieburg, E., Prof. Dr., Hamburg 20, Forschungsinstitut f. klin. Pharmakol. d. Eppendorfer Krankenhauses.
Siedler, P., Dr., Zehlendorf (Wannseebahn), Beerenstr. 29.
Sluyters, A., Dr., Amsterdam, Andreas-Bonnstraat 20 II.
Spiro, Prof. Dr., Basel, Nesalianum. Physiol.-chem. Anstalt.
Starkenstein, Emil, Prof. Dr., Prag II, Pharmakol. Institut d. dtsch. Universität.
Straub, W., Geh.-Rat Prof. Dr., München, Pharmakol. Institut d. Universität, Nußbaumstr.
Stroß, Dr., Prag II, Dtsch. Pharmakol. Institut, Albertow 7.
Tambach, R., Dr., Ludwigshafen, Chem. Fabrik von Knoll & Co.
Thomas, Karl, Prof. Dr., Leipzig, Liebigstr. 16.
Thoms, H., Geh.-Rat Prof. Dr., Berlin-Steglitz, Hohenzollernstr. 6.
Trendelenburg, Paul, Prof. Dr., Freiburg i. B., Pharmakol. Institut d. Universität.
Uhlmann, Priv.-Doz., Basel, Grenzacherstr. 116.
Walbaum, H., Priv.-Doz. Dr., Tübingen, Gartenstr. 79 I.
Werner, Dr. med., Freiburg i. B., Fuchsstr. 10.
Wieckowski, Prof. Dr., Prag II, Pharmakol. Institut d. Universität, Albertow 7.
Wieland, Hermann, Prof. Dr., Königsberg i. Pr., Pharmakol. Institut d. Universität.
Winternitz, Prof. Dr., Halle a. S., Margaretenstr. 20.
Wolff, L. K., Dr., Amsterdam, P. C. Hoofstr. 146.
Wolff, Paul, Dr., Berlin NW 23, Altonaer Str. 7.
Zak, Emil, Doz. Dr., Wien IX, Wiederhofergasse 7.
Zondeck, S. G., Priv.-Doz. Dr., Berlin NW 6, II. medizin. Klinik, d. Charité.
Zörkendörfer, Karl, Med.-Rat Prof. Dr., Marienbad.




3 5558 002 416 150

